

Aus der Abteilung für Neuropathologie
Pathologisch-Anatomisches Institut der Johannes-
Gutenberg-Universität Mainz

Zur Differentialdiagnose neurogener und myogener
Muskelatrophien:

Minimale Muskelfaserkaliber bei hereditären Myopathien

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg Universität in Mainz
dem Medizinischen Fachbereich

vorgelegt von

Heinz Robert Franz Ulrich
aus Aschaffenburg

Mainz

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für Neuropathologie

Pathologisch-Anatomisches Institut der Johannes-
Gutenberg-Universität Mainz

Zur Differentialdiagnose neurogener und myogener
Muskelatrophien:

Minimale Muskelfaserkaliber bei hereditären Myopathien

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg Universität in Mainz
dem Medizinischen Fachbereich

vorgelegt von

Heinz Robert Franz Ulrich
aus Aschaffenburg

Mainz

1979

Dekan : Professor Dr. H. leithoff

1. Gutachter: Professor Dr. J. M. Schröder

2. Gutachter: Professor Dr. K. Lowitsch

Tag der mündlichen Prüfung 11. Juli 1979



In Dankbarkeit
meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Befunde und Hypothesen zur Pathogenese der Muskeldystrophien	3
III. Material	6
IV. Untersuchungsmethoden	8
a. Fotografie	8
b. Vergleich verschiedener Morphometrieverfahren	8
c. Morphometrie	9
d. Graphische Darstellung der morphometrischen Ergebnisse	11
e. Erfassung qualitativer, histopathologischer Veränderungen	12
f. Morphometrie an elektronenmikroskopischen Bildern	12
V. Ergebnisteil	14
a. Ergebnisse des Morphometriemethodenvergleichs	14
b. Histogramme der morphometrischen Ergebnisse	19
c. Anmerkungen zur Morphometrie	27
d. Befunde qualitativer, histopathologischer Veränderungen	30
e. Ergebnisse der Morphometrie an elektronenmikroskopischen Bildern	40
VI. Diskussion	43
VII. Zusammenfassung	53
VIII. Literaturverzeichnis	55
IX. Danksagung	66
X. Lebenslauf	67

I. Einleitung

Eine der elementaren Reaktionsweisen einer Skelettmuskelfaser unter physiologischen und pathologischen Bedingungen besteht in einer Kaliberänderung (Atrophie oder Hypertrophie). Eine Kaliberreduktion wird je nach Muskel, Alter und Geschlecht unterhalb eines bestimmten Grenzwertes als Atrophie bezeichnet. Sie kann durch Inaktivität und verschiedene andere, pathologische Ursachen hervorgerufen werden, so z. B. durch eine Denervation der Skelettmuskelfaser, durch chemische oder physikalische Noxen, entzündliche Prozesse oder durch primär myogene Erkrankungen, d.h. Myopathien, Muskeldystrophien, kongenitale, hereditäre oder erworbene Stoffwechselstörungen.

Bei der morphologisch-bioptischen Differentialdiagnose denervationsatrophischer, dystrophischer oder anderer, primär myopathischer Prozesse an der Skelettmuskulatur kommt den atrophischen Muskelfasern eine besondere Bedeutung zu. Schon lange ist bekannt, daß Gruppen oder Felder atrophischer Muskelfasern bei sonst regelrechten oder hypertrophischen Faserkalibern einen primär neurogenen Prozeß anzeigen (DUBOWITZ u. BROOKE, 1973). Im Faserspektrum, das man durch die prozentuale Bestimmung der verschiedenen Fasergrößen in bestimmten Größenklassen erhält, findet sich bei Denervationsprozessen ein zweigipfliges oder bimodales Faserspektrum, das als recht zuverlässiges diagnostisches Kriterium gilt (BROOKE u. W. K. ENGEL, 1969d) und zur Abgrenzung gegenüber Muskeldystrophien oder anderen primär myopathischen Prozessen dient.

Andererseits kommen bei allen Dystrophien und verschiedenartigen anderen Myopathien nekrotisierende oder degenerative Faser Veränderungen vor, die entweder unmittelbar oder über einen Regenerationsmechanismus zur "Faseratrophie" führen. In diesem Zusammenhang ist zu fragen, ob der atrophisierende Prozeß bei einer degenerativen Fasererkrankung auf einer bestimmten Stufe stehen bleibt oder ob die Muskelfasern im Rahmen einer "numerischen Atrophie" zugrundegehen und verschwinden.

Es ist bekannt, daß die Muskelfasern nach einer Denervation nicht einfach zugrundegehen, sondern atrophieren und danach für lange Zeit, für Monate und sogar mehrere Jahre (GUTMAN, 1962; ADAMS, 1974) erhalten bleiben können. Die Denervationsatrophie führt bei Menschen zu Faserkalibern um 3 bis 18 μ m (FIDZIANSKA, 1976). Im Experiment erreichen die Muskelfasern nach etwa 3 Monaten einen Wert um 10 % des Normalwertes (STONNINGTON und A.G. ENGEL, 1973). Dieser Wert ist vergleichbar dem der noch nicht innervierten Muskelfasern in einem frühen Stadium der Embryogenese (OCHOA u. MAIR, 1968; FENICHEL, 1963; FIDZIANSKA, 1971; FARKAS-BARGETON et al., 1977). Durch die vorliegenden morphometrischen Untersuchungen sollte geklärt werden, ob auch bei dystrophischen oder anderen primär myopathischen Prozessen ein bestimmtes Stadium der Atrophie erreicht wird, in dem die Fasern verharren oder ob sich die Fasern kontinuierlich verkleinern und verschwinden (numerische Atrophie). Außerdem war zu klären, ob sich aufgesplitterte, regenerierte oder degenerierte Fasern hinsichtlich Form und Kaliber oder Anordnung unterscheiden.

Über die Dimension der kleinsten, d.h. der vollständig atro-
phischen Muskelfasern, und insbesondere über deren minimale
Durchmesser, liegen bei Myopathien keine systematischen Mes-
sungen vor; nur bei spinalen Muskelatrophien und der amyotro-
phischen Lateralsklerose hat FIDZIANSKA (1976) detaillierte
morphometrische Ergebnisse mitgeteilt. In der Literatur sind
Kaliberbestimmungen in der Regel nur bei relativ schwachen
Vergrößerungen bei 100- oder 200-facher Vergrößerung durch-
geführt worden.

Die vorliegende Untersuchung stützt sich im wesentlichen auf
Semidünnschnitte und auch einzelne ausgewählte Ultradünn-
schnitte und ist daher gegenüber anderen, vor allem auch hi-
stochemischen und einfachen histologischen Untersuchungen
methodisch hinsichtlich spezieller Fragestellungen im Vor-
teil.

II. Befunde und Hypothesen zur Pathogenese der Muskeldystro- phien

Bei der Beschäftigung mit der Ätiologie und Pathogenese der
Muskeldystrophien stießen wir im wesentlichen auf 6 Hypothe-
sen, die derzeit anhand der Forschungsergebnisse diskutiert
werden. Zu etwa demselben Ergebnis kamen auch JERUSALEM
(1976), BRADLEY et al. (1975) und ROWLAND (1976).

Bei 2 dieser Hypothesen liegt die Ursache der Muskeldystro-
phien in der Muskelzelle selbst, während die übrigen den
Krankheitsprozeß der in den Muskelzellen abläuft, als die
Reaktion auf Störungen außerhalb der Muskelzellen bewerten.

1. Hypothese: Die Krankheitsursache besteht in Störungen der

Struktur und des Stoffwechsels der Muskelzelle selbst. Sie gründet sich im wesentlichen auf die Arbeiten folgender Autoren: FURUKAWA u. PETER (1972), SAMAHA (1972 und 1973), TAKAGI et al. (1973) und JERUSALEM et al. (1974).

2. Hypothese: Die Krankheitsursache besteht in Membrandefekten der Muskelzelle; dies wird unter anderem vertreten von ZIERLER (1958), NORRIS (1962), KUNZE et al. (1973), FIEHN et al. (1974), MATHESON u. HOWLAND (1974), ROSES u. APPEL (1974), MOKRI u. ENGEL (1975), KETELSEN (1975), SHAAFI et al. (1975), ROSES et al. (1975 u. 1976) und BOSMAN et al. (1976).
3. Hypothese: Die Myopathie ist die Folge neurogener Störungen; gestützt wird diese Auffassung z.B. durch die Befunde von ZELLWEGER u. NIEDERMEYER (1965), JAYAM et al. (1970), McCOMAS et al. (1970, 1971 a und b, 1974), BISHOP et al. (1971), KOZICKA et al. (1971), BANERJI et al. (1973) und MUKOYAMA u. SOBUL (1975).
4. Hypothese: Die Myopathie ist die Folge vaskulärer Störungen; dafür sprechen z.B. die Untersuchungen von KURE u. OKINAKA (1930), DEMOS (1961), DEMOS et al. (1968 u. 1970), SELYE (1965), HATHAWAY et al. (1970) und MENDELL et al. (1971 und 1972).
5. Hypothese: Die Myopathie beruht auf einer neurovaskulären Störung, die nach APPENZELLER und OGIN (1975) in einem Defekt der sympathischen Versorgung der Gefäße besteht. Für diese Hypothese sprechen auch die Ergebnisse von W. K. ENGEL und DERRER (1975).
6. Hypothese: Die Myopathie basiert auf Störungen, die das Bindegewebe betreffen; dies wird z.B. unterstützt durch die Befunde von BOURNE und GOLARZ (1959 und 1963) und

LAHODA (1975).

Außer der noch umstrittenen Ätiologie der Muskeldystrophien ist auch eines der hervorstechendsten Merkmale dieser Krankheiten, die Reduktion der Kalibergröße einzelner Muskelzellen, in ihrer Pathogenese, ihren Pathomechanismen und ihrem Verlauf noch ungeklärt.

Auffallenderweise fanden wir in der Literatur sehr wenige Arbeiten, die sich speziell dem Problem der minimalen Muskelfasern widmen. Unsere eigenen Überlegungen zu diesem Thema im Verlauf des Literaturstudiums erbrachten im wesentlichen folgende Ergebnisse:

Für die Entstehung minimaler Muskelfaserkaliber könnten folgende Pathomechanismen in Erwägung gezogen werden:

1. Atrophie; als Ursache dafür können alle der oben ausgeführten 6 ätiologischen Hypothesen in Frage kommen.
2. Hypoplasie (SARNAT u. SILBERT, 1976)
3. Aufspaltung größerer Muskelfasern (ISAACS et al., 1973)

Im Zusammenhang mit dem Problem des weiteren Schicksals minimaler Faserkaliber bieten sich theoretisch folgende Verlaufsmöglichkeiten:

1. Nekrose und spurloser Schwund, d.h. numerische Atrophie. Darauf deuten die Ergebnisse von PEARSON (1962), PEARCE und WALTON (1962), GRUNDMANN u. BECKMANN (1962) und MUMENTHALER (1966) hin.
2. Regeneration und Wiedervergrößerung (DESMEDT u. BORENSTEIN, 1973 u. 1976).
3. Stop der Kaliberverkleinerung auf einer gewissen Größen-

stufe und zeitweiliges Verharren in dieser Größe mit einer sich möglicherweise daraus ergebenden, für bestimmte Krankheiten charakteristischen Häufigkeitsverteilung der atrophischen Muskelfasern.

III. Material

Unser Untersuchungsgut aus der Sammlung der Abteilung für Neuropathologie der Universitätsklinik Mainz umfaßt 63 nach technischen Gesichtspunkten ausgewählte Fälle mit 13 verschiedenen Myopathien (Tabelle 1). Darunter befinden sich keine subklinische Stadien, z.B. Muskelbiopsien klinisch noch unauffälliger Verwandter, sondern bei allen Fällen bestand bereits eine klinisch apparente Krankheit. Die Muskelbiopsie war jeweils aus differentialdiagnostischen Erwägungen ausgeführt worden. Die Klassifizierung der Fälle in Tabelle 1 beruht auf klinischen und histologischen Befunden.

Tabelle 1

Untersuchte Myopathien	Fallzahlen
1 - 3 Pseudohypertrophischer Typ der Muskeldystrophie	
1. geschlechtsgebunden recessiv (schwer), BECKERS Typ A (synonym mit DUCHENNEscher Dystrophie)	15
2. geschlechtsgebunden recessiv (mild), BECKERS Typ B (BECKER und KIENER, 1955)	3
3. autosomal recessiv	4
4. Facioscapulohumerale Muskeldystrophie	4
5. Gliedergürteltyp	4
6. Beckengürteltyp	1
7. Schultergürteltyp	6
8. Distale Myopathie	3
9. Oculäre Myopathie	3
10. Scapuloperoneale Muskeldystrophie	1
11. Dystrophia myotonica	16
12. POMPEsche Krankheit (Amylo-1,4-Glucosidasemangel)	2
13. Hypokaliämische periodische Paralyse	1

Die Präparation des Muskelgewebes bestand in allen Fällen aus Vorfixation in 6%igem Glutaraldehyd, Nachfixation in 2%iger Osmiumlösung, beide mit 0,1 molarem Phosphatpuffer nach SPØRENSEN, Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe, Einbettung in Epon und Herstellung von Semidünnschnitten (ca. 1,5 μ m dick). Bei allen Fällen wurden Querschnittpräparate ausgewertet. Die Färbung erfolgte bei 62 Fällen mit Paraphenylendiamin (ESTABLE-PUIG et al., 1965), bei Fall 12 a mit Toluidinblau.

IV. Untersuchungsmethoden

a. Fotografie

Bei allen Fällen stellten wir erstens 3 Übersichtsaufnahmen repräsentativer Schnittareale her. Dabei benutzten wir ein Photomikroskop der Firma ZEISS, Oberkochen, und Schwarz/Weiß-Filme der Marke "AGFAPAN 25 PROFESSIONAL". Die Endvergrößerung war 100fach bei einer 25fachen Mikroskopvergrößerung und einer 4fachen fotografischen Nachvergrößerung der Negative.

Zweitens fotografierten wir von den meisten Fällen 10, von einigen Fällen ausnahmsweise zwischen 3 und maximal 26 Detailaufnahmen bei einer 400fachen Mikroskopvergrößerung mit Ölimmersion und einer 5fachen fotografischen Nachvergrößerung der Negative (Endvergrößerung: 2000fach).

Die Zielobjekte dieser stärkeren Vergrößerungen waren einzelne oder mehrere Muskelfasern mit - in Relation zur durchschnittlichen Fasergröße dieses Falles - minimalen Kalibern. Der Suchmodus bestand in einem Durchmustern des Präparates bei 160facher Vergrößerung unter mäanderförmigem Abfahren mittels Mikroskopkreuztisches, ähnlich der Auswertung eines Blutausstriches (RICK, 1974). Zur exakten Kontrolle der jeweils verwendeten Vergrößerung fotografierten wir einmal je Film, bzw. nach jedem Wechsel der Vergrößerung einen Objektmikrometer als Maßstab.

b. Vergleich verschiedener Morphometrieverfahren

Zur Überprüfung, inwieweit die Meßwerte bei unterschiedlich geformten Faserquerschnitten in Abhängigkeit von der Meßmethode differieren, unterwarfen wir je 10 Fasern aus 4 unter-

schiedlichen Querschnittsformgruppen von verschiedenen Fällen
3 unterschiedlichen Meßverfahren.

1. Mit einem Ott-Scheiben-Planimeter Typ 34051 bestimmten wir die Faserquerschnittsfläche.
2. Mit einem Kurvenmesser, wie er zur Messung der Entfernung auf Landkarten benutzt wird, bestimmten wir den Umfang der Faserquerschnitte.

Technische Anmerkung: Beim Umfahren der Fasern mußte man sehr auf möglichst gleichmäßig starken Auflagedruck des Fahr-Rädchens des Kurvenmessers achten, da es ansonsten leicht auf dem glatten Fotopapier rutschte und sich deshalb das Meßwerk nicht drehte. Zur Reduzierung zufälliger Meßfehler, die sich bei beiden Verfahren besonders bei unregelmäßig geformten Faserquerschnitten bemerkbar machten, ermittelten wir aus 4 Messungen einer Faser bei jeder der obengenannten Methoden den arithmetischen Mittelwert.

3. Weiterhin bestimmten wir von jeder Faser den kleineren und den größeren der beiden senkrecht zueinander stehenden Querdurchmesser. Aus beiden Werten errechneten wir zusätzlich noch einen hypothetischen "mittleren" Durchmesser.

Zum Vergleich errechneten wir aus den Werten der Flächen- und Umfangmessung den Durchmesser eines entsprechenden Idealkreises nach den Formeln: Durchmesser = Umfang : 3,14;

$$\text{Durchmesser} = 2 \times \sqrt{\text{Fläche}} : 3,14.$$

c. Morphometrie

Nachdem sich beim Vergleich der verschiedenen Morphometriemethoden, wie im Ergebnisteil zu sehen, ergab, daß die Messung des kleineren Querdurchmessers für unsere Zwecke die

brauchbarste Meßmethode darstellt, verwendeten wir diese Meßmethode, die auch von BROOKE u. W. K. ENGEL (1969 a) sowie von DUBOWITZ u. BROOKE (1973) angewandt wurde. Wir vermaßen bei allen Muskelfasern, deren Zellgrenzen vollständig oder größtenteils abgebildet waren, den kleineren Querdurchmesser. Die Fasern auf den Übersichtsaufnahmen vermaßen wir mit einer Meßlupe und registrierten die Werte nach Umrechnung in μm in einer durch rechtsabgeschlossene Klassen mit 10 μm Breite unterteilten Wertetabelle. Auf den 2000fach vergrößerten Aufnahmen verfahren wir meßtechnisch genauso, wir vermaßen hier jedoch nur Fasern bis zu einem kleineren Querdurchmesser von 20 μm , da größere Fasern bei einer derartig starken Ausschnittsvergrößerung meistens nur unvollständig, z.B. nur mit einem randständigen kleinen Sektor, abgebildet waren. Außerdem notierten wir im Unterschied zu obigem Vorgehen die Meßwerte in 2 verschiedenen Wertetabellen gleichzeitig. Die eine Wertetabelle unterteilten wir genauso wie oben aufgeführt in 10 μm breite Faserklassen, während wir für die andere Wertetabelle zur besseren Erfassung der Feinstruktur der Faserverteilung eine Klassenbreite von nur 2 μm wählten bei ebenfalls rechtsabgeschlossenen Klassen. Sodann ermittelten wir die prozentuale Faserhäufigkeit der einzelnen Klassen in Relation zur Gesamtzahl (= 100 %) der vermessenen Fasern auf den 100fach vergrößerten Aufnahmen des jeweiligen Falles. Bei den Meßserien mit 2000facher Vergrößerung multiplizierten wir zur besseren Vergleichbarkeit der graphischen Darstellungen die Prozentwerte aus der Wertetabelle mit 2 μm breiten Klassen noch mit dem Faktor 5, da die Klassenbreite hier nur 1/5 derjenigen der graphischen Darstellung mit 10 μm breiten Klassen betrug.

d. Graphische Darstellung der morphometrischen Ergebnisse

Als graphische Darstellungsform wählten wir Säulenhistogramme. Auf der Ordinate wurde die prozentuale Faserhäufigkeit der einzelnen Klassen, auf der Abszisse wurden die Kaliberwerte in μm aufgetragen. In das Diagramm eines jeden Falles zeichneten wir sowohl die graphische Darstellung der Meßergebnisse auf den 100fach vergrößerten Bildern mit 10 μm breiten Klassen, als auch diejenige der Meßergebnisse auf den 2000fach vergrößerten Aufnahmen in der Feinstruktur mit 2 μm breiten Klassen und zusätzlich noch in der Grobstruktur mit 10 μm breiten Klassen ein. Außerdem erstellten wir nach der Methode von BROOKE u. W. K. ENGEL (1969 a) Megahistogramme für die einzelnen Krankheitsarten, bei denen uns mehr als ein Untersuchungsfall zur Verfügung stand. Wir addierten von allen Fällen der jeweiligen Krankheitsart die absoluten Häufigkeiten der in den einzelnen Kaliberklassen vermessenen Fasern auf den Übersichtsaufnahmen und gesondert davon diejenigen auf den Detailaufnahmen und setzten sie zu der Gesamtzahl der bei allen Fällen der jeweiligen Krankheitsart auf den 100fach vergrößerten Übersichtsaufnahmen vermessenen Muskelfasern, als 100 % Wert, in Relation. Die Prozentwerte der 2 μm breiten Klassen multiplizierten wir, wie schon oben erläutert, mit dem Faktor 5. Das Megahistogramm erlaubt also, sich einen raschen Überblick über die charakteristische Faserverteilung bei einer Krankheitsart zu verschaffen, wie sie sich anhand unseres Untersuchungsmaterials ergibt. Es stellt quasi einen hypothetischen Durchschnittsfall der einzelnen Krankheitsart dar.

e. Erfassung qualitativer, histopathologischer Veränderungen
Die Häufigkeit qualitativer, histopathologischer Veränderungen bei den einzelnen Fällen registrierten wir mit einem graduierten Bewertungsschlüssel, den auch WALTON u. ADAMS (1956) und HUDGSON et al. (1967) benutzten.

Kriterien für Faserregeneration waren große Kerne mit transparentem Karyoplasma und prominentem Nucleolus ("vesicular nuclei"), Kriterien für Degeneration waren hyaline, granuläre und vacuoläre Degenerationerscheinungen (WALTON u. ADAMS, 1956; PEARCE u. WALTON, 1962; GILBERT u. HAWK, 1963; DUBOWITZ u. BROOKE, 1973).

Bei der Auflistung der registrierten Veränderungen unterteilten wir das Faserspektrum in 2 verschiedene Kategorien der Kalibergröße, atrophische und nicht atrophische Fasern. Die Trennungsgrenze legten wir einheitlich bei einem Kaliber von 15 μm fest, weil wir Fasern unterhalb dieser Größe im Vergleich zu den Befunden von BROOKE u. W. K. ENGEL (1969 d) über die durchschnittliche altersgemäße Fasergröße eines Normalkollektivs und dem von SARNAT u. SILBERT (1976) ermittelten Wert von 15 μm für die durchschnittliche Fasergröße beim normalen, termingerechten Neugeborenen bei allen Fällen unseres Patientengutes, auch bei unserem jüngsten Fall 12a, im Alter von 5 Monaten zum Zeitpunkt der Muskelbiopsie, als atrophisch, bzw. von mäßig bis überaus stark unterdurchschnittlicher Kalibergröße bezeichnen können.

f. Morphometrie auf elektronenmikroskopischen Bildern

Um einen relativen Anhaltspunkt über die minimal mögliche Querschnittsgröße atrophischer Fasern zu gewinnen, vermaßen wir elektronenmikroskopische Bilder von Muskelfaserquer-

schnitten verschiedener Fälle unseres Patientengutes, die schon früher für andere Arbeiten angefertigt worden waren (SCHRÖDER u. ADAMS, 1968; SCHRÖDER u. BECKER, 1972), deren spezielle Zielobjekte jedoch nicht besonders kleine Fasern gewesen waren. Die Vergrößerung variierte zwischen 7000fach und 35000fach.

V. Ergebnisteil

a. Ergebnisse des Morphometriemethodenvergleichs

Tabelle 2

Ergebnisse der Planimetrie und Umfangsmessung bei jeweils 10 Muskelfasern aus 4 verschiedenen Querschnittsformkategorien

1. Faserform-kategorie: rund		2. abgeflacht			3. klein angular			4. unregelmäßig		
fortlau-		fortlau-			fortlau-			fortlau-		
fende	Fläche	Umfang	fende	Fläche	Umfang	fende	Fläche	Umfang	fende	Fläche
Faser-Nr.	in μm^2	in μm	Faser-Nr.	in μm^2	in μm	Faser-Nr.	in μm^2	in μm	Faser-Nr.	in μm^2
1	654	90	1	23	30	1	45,5	30	1	315
2	144	40	2	45	32,5	2	72,5	60	2	218
3	493,5	80	3	88	45	3	109,5	72,5	3	129
4	396,5	72,5	4	100	57,5	4	164	65	4	151
5	359	70	5	115	60	5	248	100	5	93,5
6	38,5	20	6	52	40	6	249	177,5	6	97
7	64	30	7	34	25	7	41	35	7	201
8	152,5	45	8	227	75	8	481,5	130	8	296
9	214,5	55	9	661	125	9	390	130	9	296
10	567	85	10	244	75	10	387	165	10	76

1
14
1

Tabelle 3

Gegenüberstellung der durch verschiedene Meßmethoden ermittelten Durchmesserwerte in μm (abgerundete Werte)

1. Faserformkategorie : rund

fortlaufende Nummer der Einzelfaser	Durchmesser errechnet aus Umfang	Durchmesser errechnet aus Fläche	kleinerer gemessener Querdurchmesser	größerer gemessener Querdurchmesser	arithmet. Mittelwert aus größerem und kleinerem Querdurchmesser
1	28,6	28,8	28	30	29
2	12,7	13,4	13	14	13,5
3	25,4	25	25	28	26,5
4	23	22,5	22	25	23,5
5	22,3	21,6	22	23	22,5
6	6,3	7	7	7	7
7	9,5	9	9	10,5	9,7
8	14,3	13,8	14	14,5	14,2
9	17,5	16,4	16	18,5	17,2
10	27	26,8	27	28	27,5

2. Faserformkategorie : abgeflacht

1	9,5	5,4	2,5	12	7,2
2	10,3	7,6	3,5	15	9,2
3	14,3	10,6	6	20	13
4	18,3	11,2	5	27	16
5	19,1	12	6	30	18
6	12,7	8	4	18	11
7	7,9	6,6	4,5	11	7,7
8	23,8	17	9	33	21
9	39,8	29	16	60	38
10	23,8	17,6	11,5	34	22,7

Fortsetzung Tabelle 3

3. Faserformkategorie : klein angular

fortlaufende Nummer der Einzelfaser	Durchmesser errechnet aus Umfang	Durchmesser errechnet aus Fläche	kleinerer gemessener Querdurchmesser	größerer gemessener Querdurchmesser	arithmet. Mittelwert aus größerem und kleinerem Querdurchmesser
1	9,5	7,6	6	11,5	8,7
2	19,1	9,6	4,5	25	14,7
3	23	11,8	5	36	20,5
4	20,7	14,4	11	26	18,5
5	31,8	17,6	11	39	25
6	56,5	17,8	9	83	46
7	11,1	7,2	4	17,5	10,7
8	41,4	24,8	30	43	36,5
9	41,4	22,2	9	54	31,5
10	52,5	22,2	9	80	44,5

4. Faserformkategorie : unregelmäßig

1	39,8	20	16	38	27
2	46,1	16,6	7	50	28,5
3	31,8	13	6	36	21
4	28,6	14	8	24	16
5	23,8	11	10	16	13
6	22,3	11	10	16	13
7	31,8	16	10,5	28	19,2
8	44,5	19,5	11	52	31,5
9	55,7	19,5	12	44	28
10	31,8	10	4,5	42	23,2

Tabelle 4

Arithmethische Mittelwerte der Durchmesser von jeweils 10 Muskelfasern in 4 verschiedenen Querschnittsformkategorien in μm

Faserform	Durchmesser errechnet aus Umfang	Durchmesser errechnet aus Fläche	kleinerer, gemessener Querdurchmesser	größerer, gemessener Querdurchmesser	arithmet. Mittelwert aus größerem und kleinerem Querdurchmesser
1. rund	18,6	18,4	18,3	19,8	19,0
2. abgeflacht	17,9	12,5	6,8	26,0	16,3
3. klein angulär	30,7	15,5	9,8	41,5	25,6
4. unregelmäßig	35,6	15,0	9,5	34,6	22,0

Tabelle 5

Differenzen der arithmetischen Mittelwerte verschiedener Morphometriemethoden in μm

Faserform	"d" (errechnet aus Umfang) minus kleinerer Querdurchmesser	"d" (errechnet aus Fläche) minus kleinerer Querdurchmesser
1. rund	0,3	0,1
2. abgeflacht	11,1	5,7
3. klein angulär	20,9	5,7
4. unregelmäßig	26,1	5,5

Aus obigen Tabellen läßt sich ersehen, daß bei runden Muskel-

fasern, wie zu erwarten, alle verwendeten Meßverfahren mit nur minimalen Differenzen übereinstimmen. Der gemessene, kleinere Querdurchmesser war bei den 10 Einzelfasern zumeist nur sehr geringfügig kleiner oder größer, gelegentlich auch einmal gleich den errechneten Durchmessern aus den Werten der Flächen-, bzw. Umfangsmessung. Bei den 3 übrigen Faserformkategorien war der kleinere Querdurchmesser immer kleiner als der errechnete Durchmesser aus den Werten der Umfangsmessung und, mit Ausnahme einer einzigen kleinen angulären Faser, immer kleiner als der errechnete Durchmesser aus den Werten der Flächenmessung. Die Differenz des kleineren Querdurchmessers gegenüber dem errechneten Durchmesser aus den Werten der Flächenmessung ist bei allen 3 Fasergruppen fast gleich und wesentlich kleiner als die Differenz gegenüber dem errechneten Durchmesser aus den Werten der Umfangsmessung. Letztgenannte Differenz zeigt eine steigende Tendenz von den abgeflachten, über die kleinen angulären zu den unregelmäßig geformten Fasern, korrelierend zur steigenden Zahl der Ecken und Ausziehungen des Querschnittumfanges. Unter Berücksichtigung der oben ausgeführten Erkenntnisse entschlossen wir uns aus folgenden Gründen bei der Wahl der Meßmethode für die Verwendung des kleineren Querdurchmessers in unserer Untersuchung:

1. Die Mehrzahl der Fasern in unserem gesamten Untersuchungsgut wies eine polygonale Querschnittsform auf und zeigte deshalb größere Ähnlichkeit zur Formgruppe der runden Fasern als zu den 3 übrigen Formgruppen.
2. Bei einer polygonalen, also zur runden Querschnittsform tendierenden Faser differiert der kleinere Querdurchmesser nur sehr wenig gegenüber den errechneten Vergleichs-

durchmessern aus den Werten der Flächen-, bzw. der Umfangsmessung.

3. Die Messung des kleineren Querdurchmessers weist gegenüber der Flächen- und Umfangsermittlung wegen des technisch einfacheren und zeitsparenderen Verfahrens eine größere Praktikabilität auf.
4. Die sich aus der Messung des kleineren Querdurchmessers ergebenden Werte weisen eine bessere Vergleichbarkeit mit vorliegenden Kontrolluntersuchungen anderer Autoren auf (FARKAS - BARGETON et al., 1977).

b. Histogramme der morphometrischen Ergebnisse

Erläuterung der Beschriftung der Histogramme anhand des Beispiels der autosomal recessiven Muskeldystrophie:

Name der Krankheit:	autos. recess. MD
Zahl der untersuchten Fälle:	4 F.
Altersspanne: (jüngster Fall	
7 Jahre alt - ältester Fall	(7 - 52 J.)
52 Jahre alt)	
Gesamtzahl der erfaßten Muskel-	
fasern: 911 auf den 100fachen	n: 911 (207)
Vergrößerungen, (207 auf den	
2000fachen Vergrößerungen)	

Bedeutung von Faserklassen mit schraffierter Fläche:

Um hervorzuheben, daß sich der Prozentwert mancher Faserklassen mit dem aus einer anderen Meßserie deckt, wurden die Flächen dieser Faserklassen schraffiert. Ansonsten könnte sich in derartigen Fällen beim Betrachter leicht das Miß-

verständnis ereignen zu meinen, nur in einer der beiden Meßserien seien Fasern dieser Größenordnung registriert worden. Das durch $10\text{ }\mu\text{m}$ breite Klassen unterteilte Faserspektrum, welches sich aus der Meßserie auf den 100fach vergrößerten Aufnahmen ergibt, wurde durch nicht unterbrochene Linien dargestellt.

Das durch gleichbreite Klassen unterteilte Faserspektrum, das sich aus der Meßserie auf den 2000fach vergrößerten Aufnahmen ergibt, stellten wir durch unterbrochene Linien dar, während wir die in $2\text{ }\mu\text{m}$ breite Klassen aufgegliederte Feinstruktur des Spektrums dieser Meßserie mit nicht unterbrochenen Linien zeichneten.

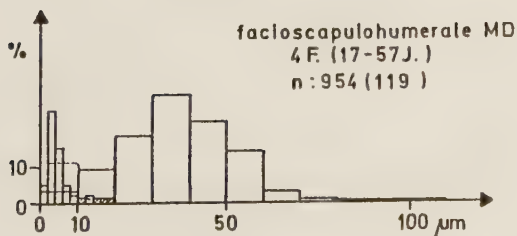
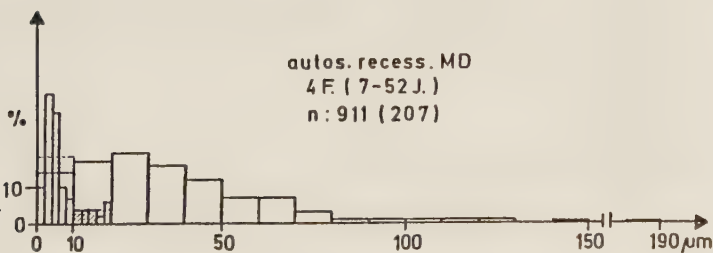
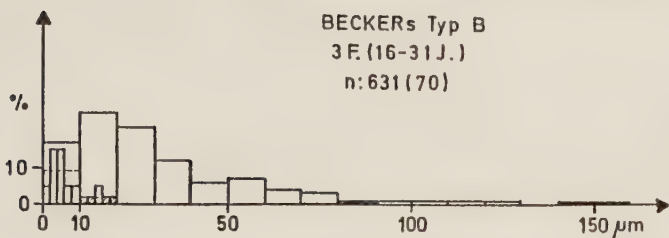
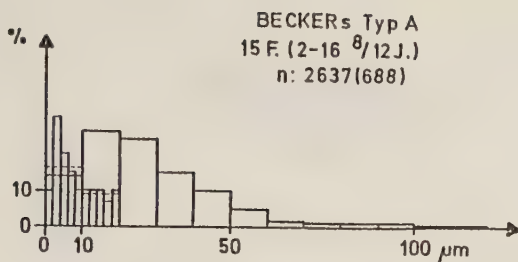


Abb. 1. Histogramme der untersuchten Myopathien

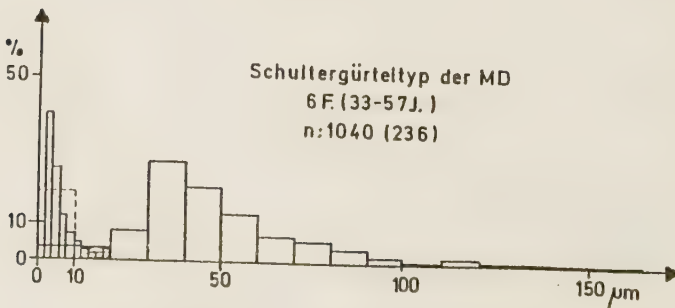
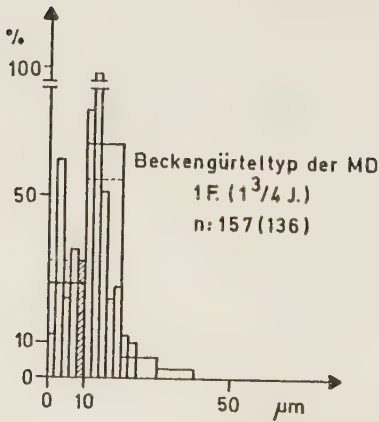
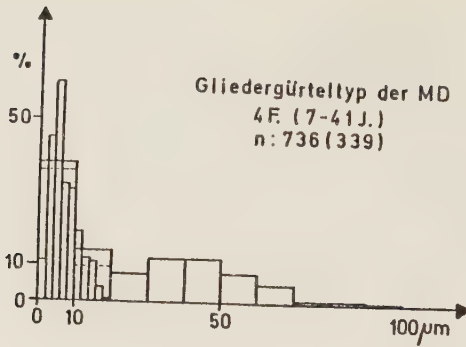


Abb. 2. Histogramme der untersuchten Myopathien

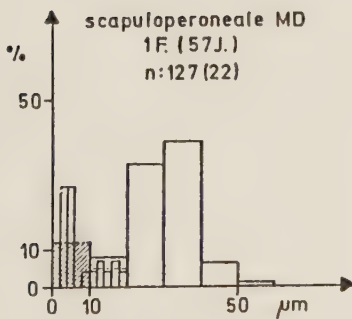
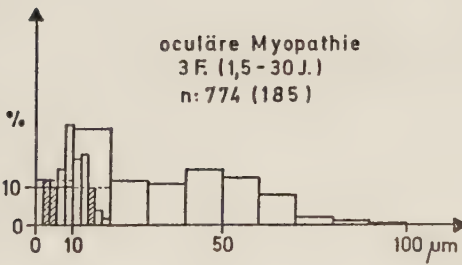
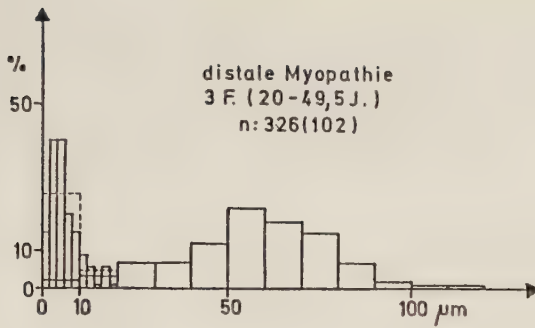


Abb. 3. Histogramme der untersuchten Myopathien

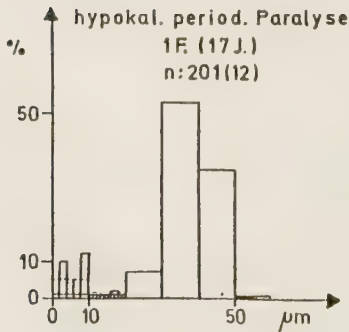
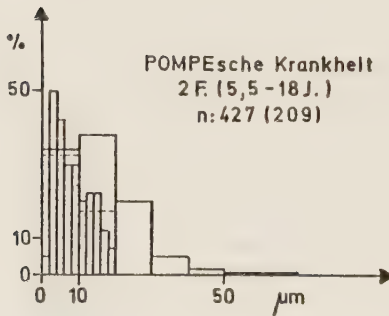
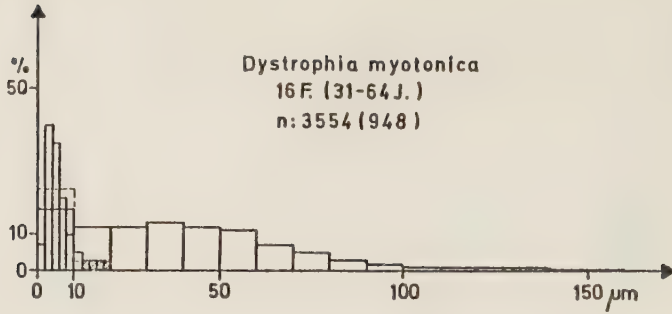


Abb. 4. Histogramme der untersuchten Myopathien

Tabelle 6

Auflistung der Lage der Faserhäufigkeitsmaxima im Kaliberbereich bis $10\text{ }\mu\text{m}$ bei allen Fällen unseres Untersuchungsgutes entsprechend den Meßergebnissen auf den 2000fach vergrößerten Fotografien

Fall	$d \leq 2$	$2 < d \leq 4$	$4 < d \leq 6$	$6 < d \leq 8$	$8 < d \leq 10\text{ }\mu\text{m}$
1a		+			
1b		+			
1c				+	
1d		+			
1e			+		
1f		+			
1g			+		
1h		+			
1i				+	
1j			+		
1k			+		
1l		+			
1m		+			
1n			+	+	
1o		+			
Summe	0	8	5	3	0
Mega		+			
2a			+		
2b	+	+	+		
2c			+		
Summe	1	1	3	0	0
Mega		+	+		
3a			+		
3b					+
3c			+		
3d		+			
Summe	0	1	2	0	1
Mega		+			
4a		+			
4b		+			
4c			+		
4d		+			
Summe	0	3	1	0	0
Mega		+			

Fortsetzung Tabelle 6

Fall	$d \leq 2$	$2 < d \leq 4$	$4 < d \leq 6$	$6 < d \leq 8$	$8 < d \leq 10 \mu\text{m}$
5a		+			
5b			+		
5c			+		
5d			+		
Summe	0	1	3	0	0
Mega			+		
6a		+			
7a		+			
7b		+			
7c		+			
7d		+			
7e		+			
7f		+			
Summe	0	6	0	0	0
Mega		+			
8a			+		
8b			+		
8c		+			
Summe	0	1	2	0	0
Mega		+	+		
9a					
9b		+			+
9c			+		
Summe	0	1	1	0	1
Mega					+
10a		+	+		
11a		+			
11b			+		
11c		+	+		
11d			+		
11e		+			
11f		+			
11g			+		
11h			+		
11i		+			
11j			+		
11k		+			+
11l			+		
11m		+			
11n		+			
11o			+		
11p		+			
Summe	0	9	8	0	1
Mega		+			

Fortsetzung Tabelle 6

Fall	$d \leq 2$	$2 < d \leq 4$	$4 < d \leq 6$	$6 < d \leq 8$	$8 < d \leq 10 \mu\text{m}$
12a				+	
12b		+			
Summe	0	1	0	1	0
Mega		+			
13a					+

c. Anmerkungen zur Morphometrie

Bei der Histometrie einer Muskelbiopsie stellen sich, wie wir in unserer Studie zeigen konnten, sowohl bei 100facher, als auch bei 2000facher Vergrößerung bestimmte systematische Fehler ein. Bei 100facher Vergrößerung wird aus Gründen des ungenügenden Auflösungsvermögens ein Teil der Muskelfasern, besonders jener unter $10 \mu\text{m}$ übersehen. So konnten wir bei 9 Fällen (1j, 7a, c, d, e, f, 8a, b und 9b) mit 100facher Vergrößerung keine Fasern dieser Größenordnung finden, wohl aber mit 2000facher Vergrößerung. Bei 42 der 63 Fälle wurden bei 2000facher Vergrößerung erheblich mehr Fasern im Bereich bis $10 \mu\text{m}$ nachgewiesen als bei 100facher, bei 3 Fällen waren es gleich viele; bei 18 Fällen waren es aus fototechnischen Gründen weniger. Die letztgenannte Tatsache erklärt sich dadurch, daß bei einer durchschnittlichen Bildzahl von 10 Detailaufnahmen mit einem Suchmodus nach Fasern minimaler Kaliber Fasern aus dem oberen Größenbereich der Kaliberklasse bis $10 \mu\text{m}$ nicht mehr fotografiert wurden, wenn schon genügend Bilder minimaler Faserkaliber aufgenommen werden konnten. Die Kaliberklasse bis $10 \mu\text{m}$ der 100fachen Vergrößerung erlaubt vor allem eine Aussage über die größten Fasern dieser Klasse. Auch bei 2000facher Vergrößerung ergeben sich noch Schwierigkeiten bei der Erfassung minimaler Muskelfasern, wobei technische Probleme,

wie Färbekontrast, Schnittverwerfungen und Luftblasen im Präparat, als auch bestimmte Gewebsveränderungen, wie Fibrose oder Lipomatose, einen erschwerenden Einfluß haben.

Eine geringe Anzahl von Zellen im Bereich bis $2\text{ }\mu\text{m}$ konnten wir lichtmikroskopisch auch mit 2000facher Vergrößerung nicht eindeutig als Muskelfasern bestimmen, sie wurden deshalb nicht registriert. Bei Fasern unter $10\text{ }\mu\text{m}$ stellten wir allgemein eine deutliche Zunahme der Kernzahl pro Areal fest. Während bei allen Fällen Faserkaliber im Bereich unter $4\text{ }\mu\text{m}$ gefunden werden konnten, wiesen nur 10 Krankheitsarten bei einem verschiedenen großen Anteil von Fällen auch Fasern im Bereich unter $2\text{ }\mu\text{m}$ auf. Bei den 3 restlichen Krankheitsgruppen war Gruppe 9, oculäre Myopathie, jedoch nur durch 3, Gruppe 10, scapuloperoneale Muskeldystrophie, und 13, hypokaliämisch periodische Paralyse, nur durch je einen Fall vertreten.

Eine gleichmäßige Verteilung in Form einer zur Abszisse parallelen Häufigkeitskurve über die gesamte Breite der Faserkaliberklasse bis $10\text{ }\mu\text{m}$ zeigte sich bei keinem Fall. Nur 3 Fälle zeigten ein ähnliches Plateau, wenn auch schmaler als die gesamte Breite der obenerwähnten Klasse: bei Fall 2b hatte es eine Breite von $6\text{ }\mu\text{m}$, bei den Fällen 1n und 11c nur $4\text{ }\mu\text{m}$ Breite. Alle anderen Fälle zeigten eine gipflige Häufigkeitsverteilung, deren Spitze bei keinem Fall im Bereich bis $2\text{ }\mu\text{m}$ lag. Eine besondere Anhäufung in diesem Größenbereich zeigt nur Fall 2b, dessen Plateau bei einem Faserdurchmesser bis $6\text{ }\mu\text{m}$ liegt. Bei einem Fall, 11j, zeigte sich eine doppelte Gipfelbildung mit zwei gleichhohen Spitzen und einem trennenden $2\text{ }\mu\text{m}$ breiten Tal. Wie die Megahistogramme zeigen und in Tabelle 6 noch einmal anhand der

Einzelfälle verdeutlicht ist, befinden sich die größten Häufigkeitsgipfel der atrophischen Muskelfasern mit einem Kaliber bis zu $10\text{ }\mu\text{m}$ im Bereich von 2 bis $6\text{ }\mu\text{m}$. Eine einheitliche Lage der Gipfelspitze sieht man nur bei Krankheitsart 7, dem Schultergürteltyp der Muskeldystrophie, hier weisen alle 6 Fälle eine Gipfelspitze zwischen 2 und $4\text{ }\mu\text{m}$ auf. Die Grenze des Kaliberbereichs unserer auf 2000fach vergrößerten Suchaufnahmen von atrophischen Muskelfasern ermittelten Faserverteilungskurven bei $20\text{ }\mu\text{m}$ ist rein technischer Natur, da noch größere Muskelfasern, die den atrophischen benachbart lagen, dies kam relativ häufig vor, bei so starker Vergrößerung oft nur segmentartig fotografiert und deshalb auch nicht vermessen werden konnten. Bei einer zusammenfassenden Betrachtung der graphischen Darstellung der morphometrischen Ergebnisse läßt sich folgendes feststellen: Die graphischen Darstellungen der Megahistogramme aus der Meßserie auf den 100fach vergrößerten Bildern zeigen bei allen untersuchten Krankheitsarten ein unterschiedlich stark ausgeprägtes unimodales, aber kein ausgesprochen bimodales Faserspektrum.

Wir sind jedoch anhand unserer Ergebnisse der Meinung, daß der Prozentwert der Faserklasse bis $10\text{ }\mu\text{m}$ aus der Meßserie auf den 2000fachen Vergrößerungen der Realität näherkommt als der entsprechende aus der Meßserie auf den 100fachen Vergrößerungen.

Korrigiert man deshalb von diesen Überlegungen ausgehend die graphische Darstellung der Meßserie auf den 100fachen Vergrößerungen durch den oben erläuterten Prozentwert der Faserklasse bis $10\text{ }\mu\text{m}$ Durchmesser der Meßserie auf den 2000fachen Vergrößerungen, so zeigen nur noch 2 Krankheitsarten,

Nr. 1 BECKERS Typ A und Nr. 12 die POMPEsche Krankheit, eindeutig unimodale Megahistogramme, während der größere Teil der untersuchten Dystrophieformen mehr oder minder stark ausgeprägte bimodale Spektren der Megahistogramme aufweist.

d. Befunde qualitativer, histopathologischer Veränderungen

Graduierung des Bewertungsschlüssels

0 = Fehlen diesbezüglicher Veränderungen

+ = geringe Häufigkeit diesbezüglicher Veränderungen

++ = mittlere Häufigkeit diesbezüglicher Veränderungen

+++ = große Häufigkeit diesbezüglicher Veränderungen

(x) unauffällige Fasern wurden nicht zusätzlich aufgeführt, da sie in diesem Größenbereich bei allen Fällen überwiegen.

Tabelle 7

Graduierung qualitativer, histopathologischer Veränderungen

				an Muskelfasern						im Begleit- gewebe	
Kaliber bis 15 μ m				Kaliber über 15 μ m (x)							
Lage				qualitative			Veränderungen				
Fall	einzelliegend	bis zu 5 Fasern gruppiert	mehr als 5 Fa- sern gruppiert	unauffällig	regenerative Veränderungen	degenerative Veränderungen	degenerative Veränderungen	regenerative Veränderungen	longitudinale Aufspaltung	Fibrose	Lipomatose
1a	0	+++	0	++	+	0	0	+	+	++	++
1b	0	++	+	++	+	0	0	0	0	+	0
1c	++	++	0	+++	0	0	0	+	0	++	+
1d	0	0	+++	+	++	0	++	+	0	++	+++
1e	++	+	0	+	+	+	++	+	0	+++	+++
1f	0	+++	0	+	+	+	++	+	+	+++	+++
1g	++	++	0	++	+	0	+	+	+	+	0
1h	++	0	+	+	+	+	+	++	0	+	0
1i	0	+++	0	+	0	++	++	0	0	+	0
1j	++	+	0	+	+	+	++	++	0	0	+++
1k	+++	0	0	++	+	0	++	++	0	++	+++
1l	0	+++	0	+	0	++	++	+	0	+++	+++
1m	0	+++	0	+	+	+	+	+	0	+	+
1n	+++	0	0	++	+	0	0	++	+	++	++
1o	++	++	0	++	0	+	++	++	+	++	+++
2a	++	++	0	+	0	++	++	0	0	+++	+
2b	+++	0	0	0	+	++	++	++	+	+	+
2c	0	0	+++	0	+++	0	++	++	+	++	++
3a	0	+++	0	+	+	+	+	+	0	+	++
3b	0	++	+	+	+	+	+	+	0	+++	+++
3c	0	+++	0	+	+	+	+	+	0	+	+++
3d	0	0	+++	+	++	0	+	++	+	+	+++

Fortsetzung Tabelle 7

Graduierung qualitativer, histopathologischer Veränderungen

Fall	Kaliber bis 15 μ m			an Muskelfasern						im Begleit- gewebe	
	Lage			qualitative			Veränderungen				
	einzellig	bis zu 5 Fasern gruppiert	mehr als 5 Fa- sern gruppiert	unauffällig	regenerative Veränderungen	degenerative Veränderungen	degenerative Veränderungen	regenerative Veränderungen	longitudinale Aufspaltung	Fibrose	Lipomatose
4a	++	+	0	+	+	+	0	+	+	++	++
4b	++	+	0	++	0	+	+	+	+	+	+
4c	+++	0	0	+	++	0	+	+	+	++	+
4d	+++	0	0	+	+	+	+	+	0	+	++
5a	0	+++	0	+	++	0	++	+	0	++	+
5b	0	0	+++	+	+	+	++	+	0	+++	+++
5c	0	+++	0	+	+	+	++	+	+	+++	+
5d	+++	0	0	++	+	0	0	++	0	0	0
6a	0	++	+	++	+	0	+	+	0	++	0
7a	++	+	0	+	0	++	+	+	0	+	+
7b	0	++	+	+	+	+	++	0	0	++	+++
7c	+++	0	0	0	++	+	+	++	+	++	++
7d	++	+	0	0	++	+	+	+	+	++	+
7e	+++	0	0	+	0	++	+	0	+	+++	0
7f	+++	0	0	+	+	+	0	+	0	+	+
8a	++	++	0	0	+	++	+	0	+	+	+++
8b	++	++	0	0	+++	0	+	++	0	0	0
8c	0	+++	0	0	++	+	++	++	0	+++	+++
9a	0	0	+++	+++	0	0	0	+	0	+	+
9b	+++	0	0	++	+	0	0	+	0	0	0
9c	+++	0	0	++	+	+	0	+	0	++	0

Fortsetzung Tabelle 7

Graduierung qualitativer, histopathologischer Veränderungen

Fall	Kaliber bis 15 μ m			an Muskelfasern			Kaliber über 15 μ m (x)			im Begleit- gewebe		
	Lage			qualitative			Veränderungen					
	einzellig	bis zu 5 Fasern gruppiert	mehr als 5 Fa- sern gruppiert	unauffällig	regenerative Veränderungen	degenerative Veränderungen	degenerative Veränderungen	regenerative Veränderungen	longitudinale Aufspaltung	Fibrose	Lipomatose	
10a	+++	0	0	+	++	0	+	+	+	+	0	
11a	++	+	0	+	+	+	+	++	+	+	+	
11b	++	+	0	+	++	0	0	++	0	+	0	
11c	++	+	0	0	++	+	0	+	+	0	++	
11d	0	+++	0	0	+	++	+	+	0	+++	+++	
11e	0	0	+++	0	++	+	++	++	+	+++	++	
11f	0	++	+	+	+	+	++	++	0	+++	++	
11g	0	+++	0	0	++	+	0	++	0	++	++	
11h	0	+++	0	0	++	+	+	++	+	+	+	
11i	+++	0	0	0	+++	0	0	+	0	0	+	
11j	+	++	0	0	++	+	0	+	+	0	0	
11k	0	++	+	0	++	+	0	++	0	++	+++	
11l	++	+	0	0	+++	0	+	++	0	+	+++	
11m	0	+++	0	0	++	+	+	+	0	+	+	
11n	+	++	0	0	+	++	++	+	+	+++	+++	
11o	0	+++	0	0	++	+	++	++	+	++	+++	
11p	+++	0	0	0	++	+	+	+	0	+	+	
12a	0	++	+	+	++	0	+	+	0	++	+	
12b	0	0	+++	+	+	+	++	++	+	+++	+++	
13a	+++	0	0	+	++	0	+	+	+	0	+	

Zusätzlich zu den, da relativ häufig auftretenden, tabellarisch erfaßten Veränderungen zeigten sich bei einigen Fällen, bzw. Krankheitsarten noch folgende besondere Phänomene: Bei der Krankheitsart Nr. 11, der myotonischen Dystrophie, sahen wir bei 4 Fällen Ringbinden und zwar bei Fall 11e, f und o in geringer, bei Fall 11h in mittelgradiger Häufigkeit. Bei derselben Krankheitsart zeigen auch 3 Fälle in gering- bis mittelgradiger Häufigkeit stark unregelmäßig geformte Faserquerschnitte, die am eindruckvollsten bei Fall 11e ausgebildet sind (Abb. 5b). Dabei fällt auf, daß die Fälle 11e, f und h gleichzeitig auch die oben erwähnten Ringbinden aufweisen.

Die Muskelfasern in den Präparaten von Fall 13 a wiesen in mittlerer Häufigkeit Zentralvakuolen auf.

Bei einigen wenigen Fällen beobachteten wir sporadisch ab und zu eine abgeflachte, bzw. eine anguläre, atrophische Muskelfaser. Erwähnenswerter dagegen ist das auch in den Histogrammen ersichtliche Auftreten extrem großer, teilweise über einem Kaliber von 150 μm liegender Muskelfasern mit ansonsten, soweit lichtmikroskopisch beurteilbar, unveränderter Struktur bei den Krankheitsarten Nr. 2, x - chromosomal recessive Muskeldystrophie (BECKERs Typ B), Nr. 3 autosomal recessiver Typ, sowie Nr. 7 Schultergürteltyp und Nr. 11 myotonische Dystrophie.

In Bezug auf die Lage atrophischer Muskelfasern konnten wir als charakteristisch eine über das ganze Präparat verstreute Anordnung von minimalen Faserkalibern feststellen.

Während wir bei den Krankheitsarten Nr. 3, autosomal recessiver Typ der Muskeldystrophie, und 12, Amylo - 1,4 - Glucosidase-mangel, auffallenderweise keine einzelliegenden atrophischen

schen Muskelfasern finden konnten, lagen bei dem einzigen Fall von hypokaliämischer periodischer Paralyse, 13a, atrophische Fasern nur einzeln, bei der facioscapulohumeralen Dystrophie in Überwiegender Zahl einzeln und nur selten in kleinen Gruppen bis zu 5 Fasern disseminiert zwischen normal großen oder hypertrophischen Muskelfasern oder im fibrotischen, bzw. lipomatösen Vakutgewebe. Bei allen übrigen Krankheitsarten fand sich ein mehr gemischter Anordnungstyp aus jedoch nie mehr als 2 der 3 unterschiedenen Verteilungskategorien der Tabelle 7; minimale Fasern einzelliegend, bis zu 5 minimale Fasern gruppiert oder mehr als 5 gruppiert. Bei den Krankheitsarten Nr. 1, geschlechtsgebunden recessive (schwere Form); 2, geschlechtsgebunden recessive (milde Form); 3, autosomal recessive Muskeldystrophie; 5, Dystrophie vom Gliedergürteltyp; 9, der oculären Myopathie; 11, der myotonischen Dystrophie und 12, dem Amylo - 1,4 - Glucosidasemangel, fand sich jeweils als Ausnahme ein Fall, der keine einzelliegenden, sondern nur in Gruppen von mehr als 5 benachbart liegende minimale Muskelfasern aufwies. Alle diese Fälle mit Ausnahme des Falles 9a bei der oculären Myopathie offenbaren sich durch die massive Durchsetzung des Präparates mit fibrösen und lipomatösen Arealen als sehr weit fortgeschrittene Krankheitsstadien. Betrachtet man Tabelle 7, so läßt sich eine gewisse Korrelation des Krankheitsstadiums, als Parameter dafür gilt die Durchsetzung des Präparates mit Vakutgewebe, mit der Zunahme der Zahl gruppiert liegender minimaler Muskelfasern feststellen, beide steigen bei den meisten Fällen in etwa gleichsinnig. Jedoch waren Gruppen von mehr als 10 benachbart liegenden atrophischen Muskelfasern ein nicht allzu häufiger Befund.

Die Mehrzahl der Fasern zeigte polygonale Querschnitte mit einem Übergang zur mehr oder minder runden Querschnittsform, die mit abnehmendem Faserkaliber eine leicht zunehmende Tendenz aufweist. Desweiteren läßt sich parallel zur Abnahme der Kalibergröße eine steigende Zahl von Zellkernen in atrophischen Muskelfasern feststellen.

Minimale Faserkaliber präsentieren sich häufig als ein oder mehrere große zentral liegende Kerne, die von nur relativ wenig Sarkoplasma umgeben sind. Sie weisen in stark schwankender Anzahl Myofibrillen auf und sind mit Ausnahme in kleinerer Zahl vorkommender unregelmäßig geformter oder angulärer Muskelfasern meist polygonal konfiguriert mit Tendenz zur Kreisform. Allgemein war die Querschnittsform der Muskelfasern ziemlich monoton polygonal, also zu einheitlich, als daß wir darin eine diagnostische Systematik entdecken konnten oder uns Rückschlüsse auf den Entstehungsmodus der Faseränderung zu ziehen möglich gewesen wäre. Auch aus der Lage und Anordnung der Muskelfasern im Präparat ließen sich keine verwertbaren Kriterien für eine Differentialdiagnose innerhalb der Gruppe der Muskeldystrophien gewinnen. Regenerierte oder geschrumpfte Fasern bilden meist keine jeweils eigene Gruppe, getrennt von den anderen, sondern sowohl normal große, als auch geschrumpfte, sowie in Regeneration begriffene Fasern sind vermischt. Dazwischen finden sich auch hin und wieder aufgesplitterte Fasern, jedoch sind diese auf Querschnittpräparaten nicht immer zu identifizieren, da nur eine Schnittebene, die zufällig in Höhe der Faseraufteilungs- oder -wiedervereinigungsstelle liegt, den eindeutigen Nachweis erlaubt.

Eine Ausnahme von dem oben Gesagten stellen Areale mit nur

noch sehr wenigen, meist überaus stark geschrumpften, im Vak-
katgewebe liegenden Fasern oder mit selbst bei 2000facher
Vergrößerung von uns als muskelfaserfrei beurteiltem fibro-
matösen und mehr oder minder lipomatösen Vakatkewebe dar,
die wir bei mehreren Fällen sahen.

Obgleich aus dem eben Gesagten vieles dafür spricht, konnten
wir den Nachweis einer numerischen Atrophie nicht zweifels-
frei erbringen, zumal wir zwischen dem Binde- und Fettgewebe
vereinzelte kleine Zellen sahen, die wir auch mit 2000facher
Vergrößerung nicht eindeutig identifizieren konnten.

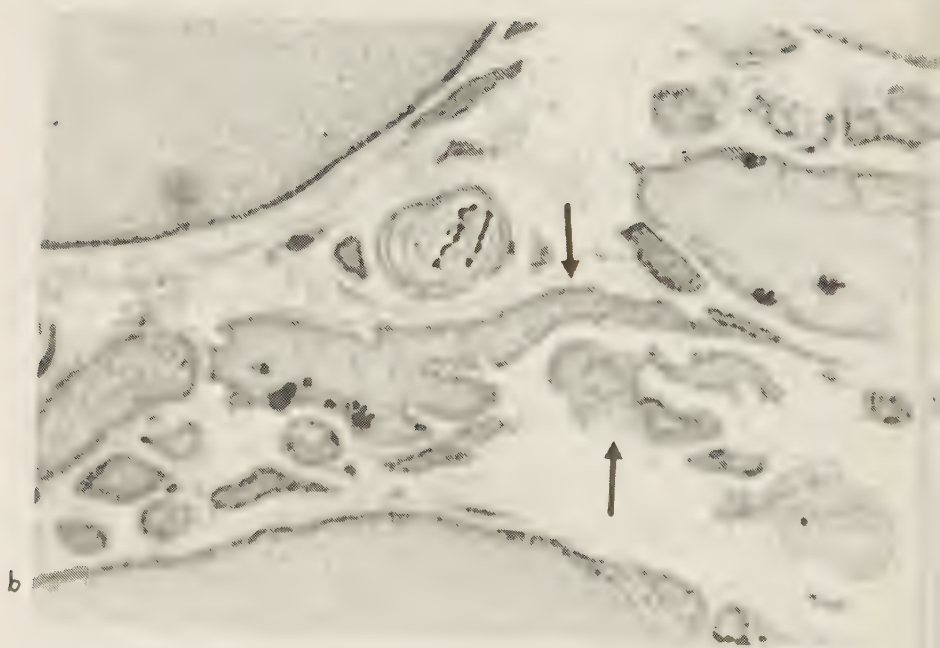
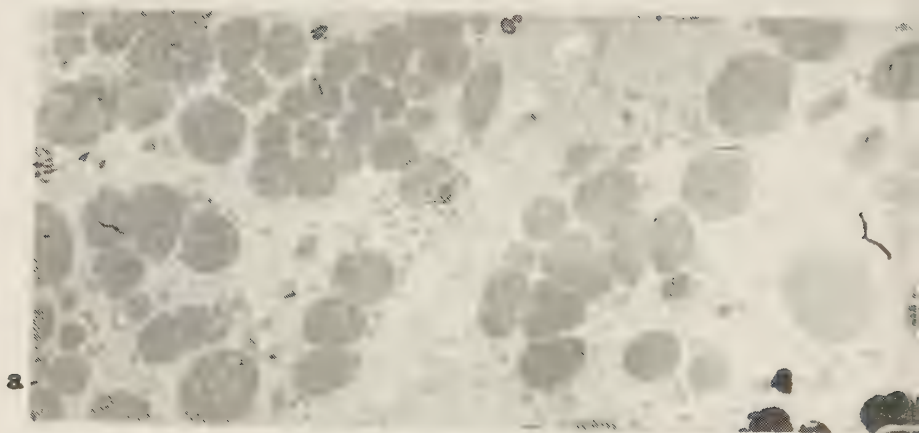
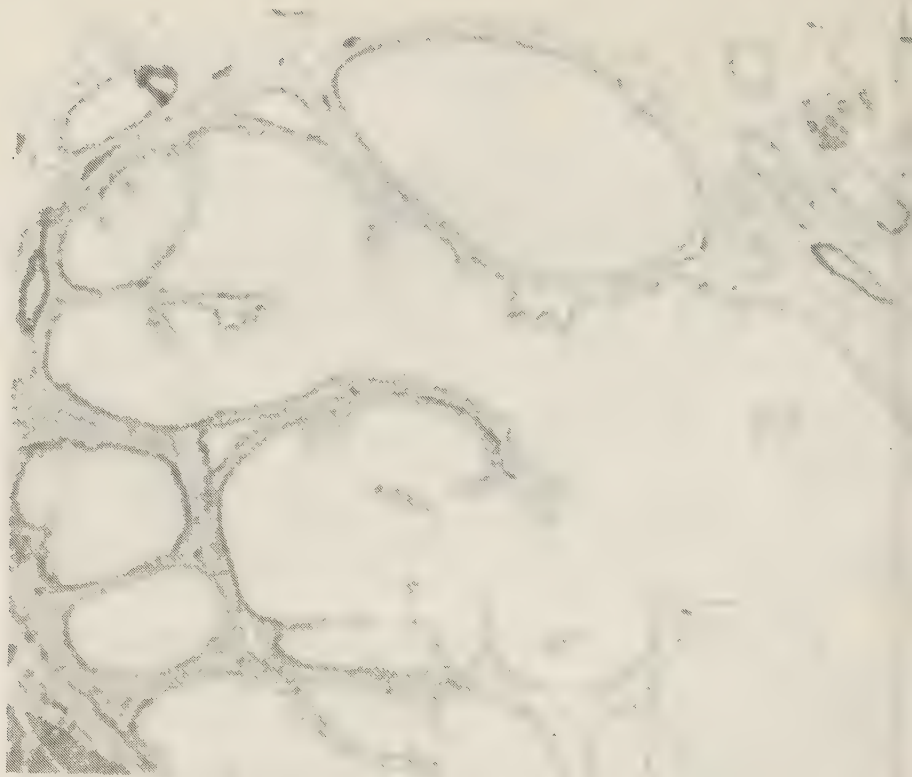


Abb. 5: a, Fall 1f, BECKERS Typ A, Ausschnitt aus einer Übersichtsaufnahme, 100 x.

b, Fall 11e, Dystrophia myotonica, Ausschnitt aus einer Detailaufnahme mit unregelmäßig konturierten Muskelfaserquerschnitten (Pfeile), 1500 x.

a



b

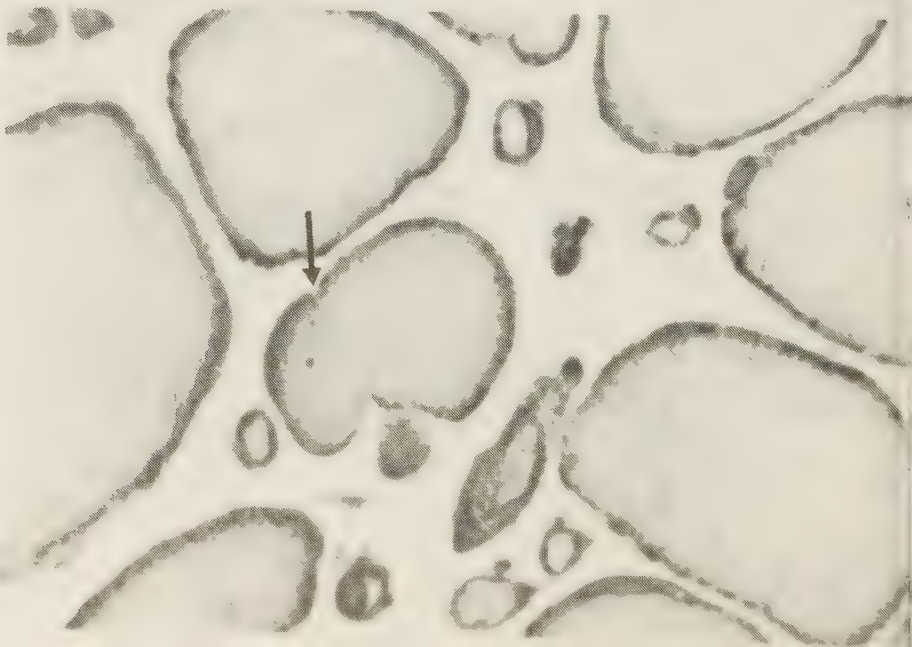


Abb. 6: a, Fall 11e, Dystrophia myotonica, multiple Aufspaltungen einer Muskelfaser, 1600 x.

b, Fall 11h, Dystrophia myotonica, Ausschnitt aus einer Detailaufnahme mit der Aufspaltung einer Muskelfaser (Pfeil), 1200 x.

e. Ergebnisse der Morphometrie an elektronenmikroskopischen Bildern

Tabelle 8

Morphometrische Auswertung elektronenmikroskopischer Bilder

Fall	kleinerer Querdurchmesser der jeweils dünnsten Muskelfaser in μm	Anzahl aller vollständig abgebildeten, vermes- sen Muskelfasern	arithmetischer Mittel- wert des kleineren Quer- durchmessers aller ver- messenen Muskelfasern in μm
1e	14,3	1	-
7b	2	17	7,5
7d	4	4	6
9c	4	2	5,9
11e	0,9	17	5,9
11h	2,6	6	5,6
11i	8,2	1	-
11l	2,5	6	4,7
11m	7,6	2	9,5

Zusammenfassend können wir feststellen, daß die kleinste gefundene Muskelfaser einen kleineren Querdurchmesser von $0,9\mu\text{m}$ aufwies. Bei der Bewertung dieses Kaliberminimums muß allerdings die auf eine andere Thematik gerichtete Motivwahl der Fotografien berücksichtigt werden.

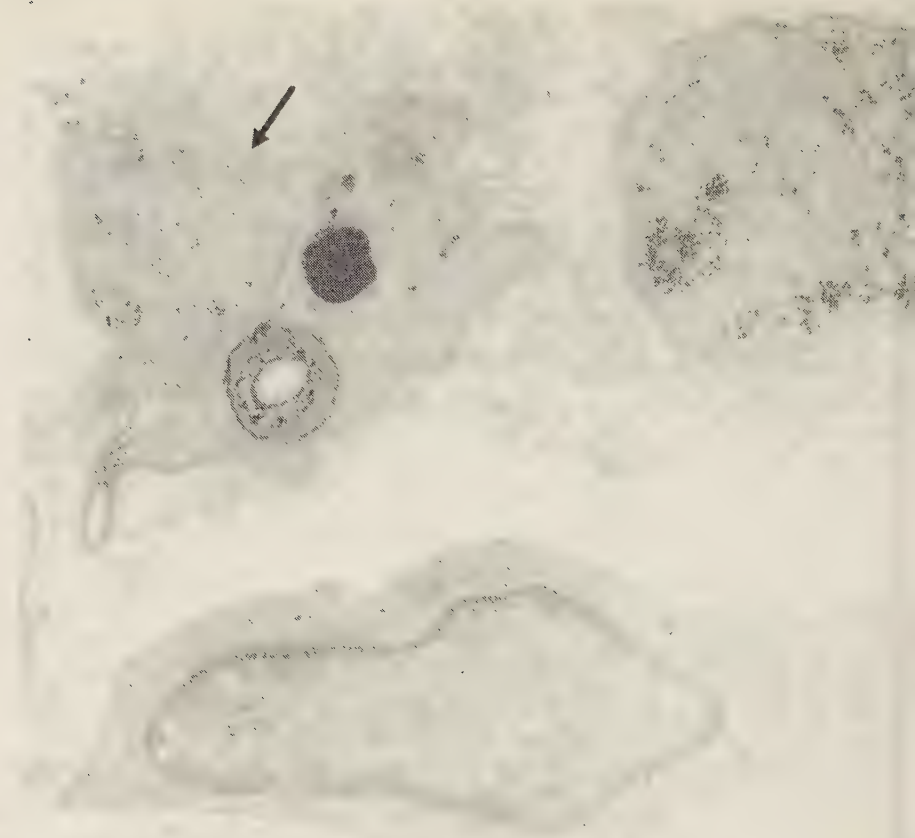
Bei mehreren Fällen fanden wir zwar noch kleinere Zellen, die möglicherweise Muskelzellen sein konnten; da es uns je-

doch nicht möglich war dies mit Sicherheit festzustellen, registrierten wir sie nicht.

Bemerkenswert erscheint uns, daß mehrere Muskelfasern Zellausläufer aufwiesen, welche das Stadium bevorstehender Aufspaltungen darstellen könnten.

Desweiteren ist die Feststellung erwähnenswert, daß die Basalmembran atrophischer Muskelfasern sich teilweise wie eine zu groß gewordene Hülle in Falten legt und Ausläufer bildet (Abb. 7a). Dieses Phänomen findet sich häufig bei den Fällen mit myotonischer Dystrophie, Krankheitsgruppe 11; es könnte darauf zurückzuführen sein, daß sich die Basalmembran bei der Atrophie der Muskelfaser nicht in gleichem Ausmaß zurückbildet.

a



b



Abb. 7: a, Fall 111, Dystrophia myotonica, Faltungen der Basalmembran einer atrophischen, sich aufspaltenden Muskelfaser (Pfeil), 13000 x.

b, Fall 11e, Dystrophia myotonica, Fibrocytenfortsätze und Myofibrillenrest in hochgradig atrophischer Muskelfaser (Pfeil) umgeben von Glycogengranula; in der linken Bildhälfte Gefäß (Pfeilspitze), 12000 x.

VI. Diskussion

Für die Differentialdiagnose der neurogenen Muskelatrophien und der primären Myopathien oder Muskeldystrophien ist die Muskelbiopsie neben anderen klinischen Untersuchungsverfahren eine wesentliche und oft ausschlaggebende Untersuchungsmethode (WALTON, 1973). Einen wichtigen Faktor bei der Interpretation einer Muskelbiopsie stellt das Muskelfaserkaliberspektrum dar (DUBOWITZ u. BROOKE, 1973). Zu der Erstellung eines Kaliberspektrums wird von vielen Untersuchern eine Präparatvergrößerung von 1 : 100 verwendet (BROOKE und W. K. ENGEL, 1969 a, b, c, u. d), ein Vorgehen, das auch DUBOWITZ u. BROOKE (1973) in ihrer Anleitung zur Untersuchung von Muskelbiopsien ausdrücklich empfehlen. Dabei gilt ein unimodales Muskelfaserspektrum als typisch für Muskeldystrophien, während Bimodalität als Charakteristikum der neurogenen Muskelatrophien angesehen wird.

Nach den vorliegenden Untersuchungen reicht jedoch das Auflösungsvermögen bei einer 100fachen Vergrößerung nicht aus, um auch das Kaliber vollständig atrophischer Fasern zu erfassen. Aus diesem Grunde wurden ergänzend zu den üblichen Muskelfaserhistogrammen, die bei 100facher Vergrößerung erstellt wurden, Vergrößerungen im Grenzbereich des lichtmikroskopischen Auflösungsvermögens, bei 2000facher Vergrößerung, ausgewertet. Die Faserkalibermessungen in beiden Vergrößerungsbereichen (1 : 100 und 1 : 2000) wurden kombiniert, um die Vorteile beider Meßverfahren, einerseits die Erfassung einer großen Zahl von Muskelfasern, andererseits eine möglichst exakte Messung besonders kleiner Muskelfasern, auszuschöpfen. Die

Meßergebnisse aus beiden Vergrößerungsbereichen wurden in übereinander projizierten, doppelt skalierten Histogrammen zusammengefaßt. Dabei machte die stärkere Vergrößerung eine feinere Unterteilung der Histogramme im 0 - 20 μ m-Bereich in 5 Untergruppen von jeweils 2 μ m erforderlich. Aufgrund dieser Unterteilung war jedoch wiederum eine Multiplikation der Werte mit dem Faktor 5 nötig, um die Meßergebnisse im feiner skalierten Bereich mit den Meßergebnissen im gröber skalierten Bereich ohne Schwierigkeiten miteinander vergleichen zu können. Diese Darstellungsweise der doppelt skalierten Histogramme wurde sowohl auf jeden Einzelfall als auch auf die aus verschiedenen Fällen kombinierten Histogramme (Abb. 1-4), die sog. Megahistogramme, angewandt.

Da bei den 2000fach vergrößerten Aufnahmen Areale mit möglichst vielen atrophischen Fasern ausgesucht wurden, entsprechen die bei 2000facher Vergrößerung ausgewählten Fasern anteilmäßig nicht dem tatsächlich gegebenen prozentualen Anteil dieser Fasern an der Gesamtpopulation einer jeweiligen Biopsie. Um den Meßfehler anzuzeigen, der bei der Bestimmung der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Muskelfaserkaliber durch diesen doppelten Aufnahmemodus entsteht, wurden in jedem Histogramm und Megahistogramm durch eine gestrichelte Linie angezeigt, wie viele Fasern jeweils, umgerechnet auf die grobe Skalierung, in den beiden kleinen Rubriken 0 - 10 und 10 - 20 μ m anteilmäßig enthalten sind.

Diese Darstellungsweise der doppelt skalierten Histogramme erlaubte einen Vergleich der verschiedenen, in der vorliegenden Untersuchung morphometrisch erfaßten Krankheitsgruppen

untereinander sowie mit neurogenen Muskelatrophien, die in einer Paralleluntersuchung von SEEGER (1979) bearbeitet wurden. Als wichtigstes Ergebnis unserer Untersuchungen ist hervorzuheben, daß bei bestimmten, als primär myopathisch geltenden Muskelkrankheiten bimodale Faserspektren nachweisbar sind, die einen z.T. recht ausgeprägten Fasergipfel im atrophischen 2 - 8 μ m-Bereich aufweisen. Diese Bimodalität des Faserspektrums ist beim Gliedergürteltyp der Muskeldystrophie einschließlich dem Schultergürteltyp als Variante des Gliedergürteltyps, bei den sog. distalen Myopathien und bei der myotonischen Dystrophie, gelegentlich bei der facioscapulo-humoralen Dystrophie und angedeutet auch bei der hypokaliämischen periodischen Paralyse recht ausgeprägt. Es besteht kein Zweifel, daß eine solche Bimodalität des Faserspektrums auf eine neurogene Komponente bei der Entstehung dieser Krankheitsbilder hinweist. Denn der von uns festgestellte Häufigkeitsgipfel der atrophischen, unter 10 μ m großen Muskelfasern im Bereich zwischen 2 und 8 μ m entspricht nahezu exakt dem Häufigkeitsgipfel, der bei wohl definierten typischen neurogenen Muskelatrophien wie der spinalen Muskelatrophie (SEEGER, 1979) zu beobachten ist und etwa auch dem Größenentwicklungsstadium der fetalen Muskelfasern um die 21. Gestationswoche entspricht (FARKAS-BARGETON et al., 1977). FENICHEL (1963) fand in Präparationen aus dem M. quadriceps, psoas, biceps und triceps menschlicher Foeten zwischen der 14. und 31. Gestationswoche in der Mehrzahl der Fälle die größte Faserhäufigkeit zwischen 2,5 und 7,5 μ m, der Gipfel lag meist bei 5 μ m. Die morphometrischen Ergebnisse dieser Arbeiten differieren nur gering gegenüber den Messungen von FIDZIANSKA (1971), die zur Zeit der 9. Gestationswoche, in

der sich die Muskelfasern noch im Myotubenstadium befinden, durchschnittliche Faserkaliber von 7 - 8 μm angibt. In diesem Gestationsalter ist es bei der Mehrzahl der Muskelfasern noch nicht zu einer Innervation gekommen; denn nach FIDZIANSKA (1971) lassen sich zu dieser Zeit nur ganz vereinzelt motorische Endplatten nachweisen. Die Differenzen der Faserkalibermeßwerte bei den verschiedenen Autoren sind wahrscheinlich größtenteils auf die unterschiedlichen Meßverfahren und auf den Einfluß verschieden starker Schrumpfung durch unterschiedliche Präparations- und Fixationsmethoden zurückzuführen (vgl. EINS u. WILHELMS, 1975).

Aus der Ähnlichkeit der Dimension atrophischer Muskelfasern bei bestimmten Muskeldystrophien und im Frühstadium der Entwicklung, zu einem Zeitpunkt, da die Muskelfasern noch nicht oder nur ganz vereinzelt innerviert sind; und bei typischen neurogenen Atrophien wie der spinalen Muskelatrophie läßt sich schließen, daß die Fasern im dystrophischen Muskel vermutlich wenigstens teilweise ebenfalls noch nicht oder nicht mehr innerviert sind. Dafür spricht auch die formale Ähnlichkeit im histologischen Bild. Die geringen Faserkalibervariationen und Besonderheiten des foetalen Muskels zwischen der 8. und 18. Schwangerschaftswoche (OCHOA u. MAIR, 1968) sind durchaus vergleichbar mit den teils entdifferenzierten, teils in Regeneration begriffenen und teilweise gut differenzierten atrophischen Muskelfasern im dystrophischen Muskel.

In der Regel liegen die atrophischen Fasern bei Muskeldystrophien disseminiert zwischen normal großen und auch hypertrophischen Fasern. Nur selten liegen sie in Gruppen von bis zu

10 Fasern nebeneinander, selten in größeren Gruppen. Diese Vermischung von atrophischen und größeren Fasern innerhalb eines Präparatareals wurde kürzlich auch wieder von PONGRATZ (1976) als ein Charakteristikum der Muskeldystrophien im Unterschied zur scharfen felderförmigen Trennung bei rein neurogenen Muskelerkrankungen angesehen. Allerdings kann es im Spätstadium, so bei den Fällen 5b, 7b und 11d, zu einer Anhäufung von atrophischen Fasern kommen, die offensichtlich im Dekompensationsstadium eines muskeldystrophischen Prozesses auftreten und nicht nur auf die Muskeldystrophie selbst, sondern vermutlich zusätzlich auf eine Inaktivitätsatrophie zurückzuführen sind. In den Spätstadien lassen sich schließlich nur noch Fettzellen, Bindegewebszellen und atrophische Muskelfasern nachweisen. Eine Atrophie größerer Gruppen von Muskelfasern, also das Vorkommen eines größeren Kollektivs atrophischer Fasern neben Arealen normal großer Fasern konnten wir in unserem Untersuchungsgut nicht finden. Wir halten sie deshalb in Übereinstimmung mit DUBOWITZ u. BROOKE (1973) für ein recht zuverlässiges diagnostisches Kriterium, das für eine neurogene Muskelatrophie typisch ist.

Das Vorkommen eines bimodalen Faserspektrums mit einem kleineren Häufigkeitsgipfel in einem Kaliberbereich, der für foetale, noch nicht innervierte Muskelfasern oder für denervierte Muskelfasern charakteristisch ist, d.h. im 2 - 8 μ m-Bereich, zeigt bei den o.g. Krankheitsprozessen, namentlich beim Gliedergürteltyp der Muskeldystrophie einschließlich dem Schultergürteltyp, bei den sog. distalen Myopathien und bei der myotonischen Dystrophie sowie möglicherweise auch bei der facioscapulohumeralen Dystrophie und der hypokaliä-

mischen periodischen Paralyse eine neurogene Komponente an. In der Tat nehmen McCOMAS et al. (1970), McCOMAS und MROZEK (1967), sowie HARRIS und WILSON (1971) nach elektrophysiologischen Befunden neurogene Faktoren als primäre Ursache der Muskeldystrophien an, eine Hypothese, die heute wahrscheinlich eher durch das hypothetische Modell einer Kombination myopathischer und neuropathischer Prozesse wenigstens bei einzelnen Erkrankungen (PANAYIOTOPOULOS u. SCARPALEZOS, 1976 a, b, u. 1977) zu ersetzen ist.

Begründete Zweifel am allein myopathischen Charakter einer muskeldystrophischen Erkrankung bestehen vor allem bei der myotonischen Dystrophie, bei der außer der Muskelerkrankung häufig außermuskuläre Veränderungen, namentlich eine Katarakt, Hodenatrophie bzw. Ovarialinsuffizienz und Stirnglatze beobachtet wird (SCHRÖDER u. ADAMS, 1968; ERBSLÖH, 1974). Sogar die DUCHENNEsche Muskeldystrophie kann mit geistiger Retardierung vergesellschaftet sein (WALTON und GARDNER-MEDWIN, 1974). Bei der POMPEschen Krankheit beruht die Muskelschwäche offensichtlich nicht nur auf einem direkten Befall der Muskelzellen selbst, sondern auch auf einem Befall der motorischen Vorderhornzellen (CLEMENT u. GODMAN, 1950; MANCALL et al., 1965). Andererseits ist bei diesen letztgenannten Erkrankungen, der DUCHENNEschen Muskeldystrophie und der POMPEschen Krankheit, nach den eigenen Untersuchungen kein ausgesprochen bimodales Faserspektrum als Hinweis auf eine neurogene Komponente nachweisbar, wenn auch gehäuft atrophische Fasern im 2 - 8 μ m-Bereich vorkommen. Die Gesamtzahl der Fasern in diesem Bereich, gekennzeichnet durch eine gestrichelte Linie in den Megahistogrammen, ergibt jedoch keinen

eindeutigen zweiten Gipfel.

Neben einem neurogenen Faktor, der zur Muskelfaseratrophie führen kann, sind zweifellos die eingangs erwähnten weiteren Pathomechanismen zu diskutieren, insbesondere die Faserregeneration und -aufspaltung. Beide Prozesse können zu einer Anhäufung atrophischer Fasern führen, die als sogenanntes "nesting" (BELL u. CONEN, 1968) bezeichnet worden ist. Dieses Phänomen, das einer gruppierten Atrophie ähnelt, kann zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten bei der Unterscheidung der Muskeldystrophien gegenüber den neurogenen Atrophien führen (ISAACS et al., 1973). So folgerten Autoren wie DARAB et al., (1973) aus dem Auftreten gruppiert kleiner Muskelatrophien in dystrophischen Muskeln wegen der Ähnlichkeit zu neurogenen Prozessen einen neuralen Faktor, während HATHAWAY et al. (1970) eine vaskuläre Genese im Sinn einer mikroarteriellen Minderversorgung in Erwägung zogen, die im Tierexperiment ähnliche Erscheinungen hervorrufen könne. Im Unterschied zu der von DARAB et al. (1973) sowie HATHAWAY et al. (1970) vertretenen Hypothese einer primär neurogenen oder primär vaskulären Genese derartiger kleiner Gruppen atrophischer Fasern sind wir aufgrund der vorliegenden morphometrischen Ergebnisse der Auffassung, daß es sich um regenerierte Fasern handelt, die als Folge einer vorausgegangenen Fasernekrose auftreten. So konnten DESMEDT u. BORENSTEIN (1976) bei der DUCHENNESchen Muskeldystrophie elektromyographisch Anzeichen einer Reinnervation nachweisen, wie sie auch bei spinalen und neuralen Prozessen als Folge der Neubildung von Axonkollateralen vorkommt. Bevor es jedoch zur Reinnervation der regenerierten Fasern kommt, ist vermutlich ein Stadium

zu durchlaufen, in dem die neugebildeten Fasern noch nicht wieder innerviert sind. Es ist zu vermuten, daß zumindest ein Teil dieser Fasern zu der Faseranhäufung im 2 - 8 μ m-Bereich beiträgt, die wir bei der DUCHENNESchen Muskeldystrophie beobachtet haben.

Ein weiterer nicht-neurogener Pathomechanismus, der zur Entstehung atrophischer Fasern im 2 - 8 μ m-Bereich führt ist zweifellos die Faseraufspaltung (Abb. 6a u. b). Die große Bedeutung longitudinaler Muskelfaseraufspaltungen bei der Entstehung kleiner Muskelfasern wird durch die Befunde von BELL u. CONEN (1968) bei der DUCHENNESchen Muskeldystrophie belegt. Am häufigsten sind demnach Muskelfaseraufspaltungen in einem mittleren Stadium des fortschreitenden Krankheitsprozesses bei geringerem Vorkommen in frühen, präklinischen oder späten Stadien.

Neben dem Auftreten "atrophischer" Muskelfasern durch Deneration, Faseraufspaltung oder durch Regeneration (ohne Reinnervation) ist zweifellos auch an eine Atrophie im Rahmen des "dystrophischen Prozesses" zu denken, die vermutlich auf eine langsame Reduktion der Sarkoplasmabestandteile zurückzuführen ist. Das Vorkommen gefalteter Basalmembranen (Abb. 7a) um stark geschrumpfte Muskelfasern, wie sie SCHRÖDER und ADAMS (1968) bei der myotonischen Dystrophie beschrieben haben, zeigt dabei vermutlich eine besonders rasch fortschreitende Atrophie an.

Das endgültige Schicksal der atrophischen Fasern und der Übergang der Atrophie im Sinne einer Verkleinerung der Einzelfa-

sern in eine numerische Atrophie im Sinne einer Verminderung der Faserzahl läßt sich aufgrund der vorliegenden bioptischen Untersuchungen nicht bestimmen; dafür wäre eine Untersuchung vollständiger Querschnitte ganzer Muskeln und ein Vergleich mit entsprechendem Kontrollmaterial erforderlich. Dennoch besteht am Vorkommen einer numerischen Atrophie sowohl bei muskeldystrophischen als auch bei neurogenen Prozessen kein Zweifel (ADAMS et al., 1965).

Pathogenetisch ungeklärt ist die Entstehung extrem hypertrophierter Fasern, die wir in zwar nicht allzu großer Anzahl, aber bei relativ vielen Fällen unseres Patientengutes, besonders bei den Krankheitsarten Nr. 2, geschlechtsgebunden recessiver, milder Typ der Muskeldystrophie, dem autosomal recessiven Typ, Nr. 3, sowie dem Schultergürteltyp, Nr. 7 und Nr. 11, der myotonischen Dystrophie sahen. DUBOWITZ (1967) fand im Tierexperiment unter reinnervierten Fasern Riesenfaser mit scheinbar normaler Struktur, als auch die von uns bei der myotonischen Dystrophie beobachteten Ringbinden. ADAMS (1960) erachtete diese Riesenfaser als Ausdruck einer physiologischen Arbeitshypertrophie noch nicht erkrankter, altersgemäß primär normalgroßer Muskelfaser zur Kompensation der bereits erkrankten, atrophierten und ausgefallenen, nekrotischen Fasern. Gegen diese naheliegende Vermutung von ADAMS (1960) spricht unseres Erachtens jedoch die Tatsache, daß SEEGER (1979) auch bei altersmäßig mit unseren Fällen vergleichbaren Patienten aus der Gruppe der neurogenen Muskelatrophien dergleichen Riesenfaser nicht fand. Wir stimmen deshalb mit ERB (1891) in der Annahme überein, daß diese Riesenfaser spezielle pathologische Produkte bei Muskeldystrophien sind.

Andere Formen der Muskelfaserhypertrophie können nach neueren Untersuchungen von SCHMALBRUCH (1973) auf einer segmentalen Kontraktur und Schwellung einer in den übrigen longitudinalen Segmenten normal großen Muskelfaser beruhen. Diese Kontraktur kann laut SCHMALBRUCH (1975) ihrerseits zur segmentalen Fasernekrose und konsekutiven Faserunterbrechung führen.

Auf diese Weise kann es zur Faserdegeneration und Denervation des durch die segmentale Faserspaltung von der nervalen Efferenz getrennten Muskelfaseranteils kommen, der ganz der Nekrose anheimfallen oder über Kollateralen reinnerviert werden kann.

Diese Faserhypertrophien verstärken noch den bei Muskeldystrophien ohnehin schon ziemlich krassen Gegensatz der Kalibergröße benachbart liegender Muskelfasern, den wir wie schon ERB (1891) und viele andere als diagnostisch wichtigen Unterschied gegenüber ausschließlich neurogen bedingten Muskelatrophien werten.

VII. Zusammenfassung

In der vorliegenden morphometrischen Studie sind die Muskelfaserkaliber in Muskelbiopsiepräparaten von 63 Patienten mit 13 verschiedenen hereditären, als primär myogen geltenden Muskelkrankheiten untersucht worden.

Ergänzend zu den üblichen Muskelfaserhistogrammen, die bei 100- bis 200facher Vergrößerung erstellt werden, sind auch Vergrößerungen im Grenzbereich des lichtmikroskopischen Auflösungsvermögens, d.h. bei 2000facher Vergrößerung, ausgewertet worden. In beiden untersuchten Vergrößerungsbereichen (1 : 100 und 1 : 2000) wurde, gestützt auf eine methodische Voruntersuchung zum Vergleich der verschiedenen Meßverfahren, einheitlich bei allen Muskelfasern sämtlicher untersuchter Fälle jeweils der kleinere Querdurchmesser bestimmt. Zur simultanen Darstellung der Meßergebnisse in beiden Vergrößerungsbereichen wurden übereinander projizierte, doppelt skalierte Histogramme, die eine proportionale Multiplikation der Meßwerte im stärkeren Vergrößerungsbereich erforderlich machten, und für die simultane Darstellung mehrerer Fälle einer Krankheitsart sogenannte Megahistogramme verwendet.

Bei der Auswertung der auf diese Weise gestalteten, doppelt skalierten Histogramme und Megahistogramme ließen sich bei bestimmten, als primär myopathisch geltenden Muskelkrankheiten, bimodale Faserspektren nachweisen mit einem Faser-gipfel im atrophischen, 2 - 8 μ m-Bereich, der bisher nicht beobachtet worden ist. Diese Bimodalität des Faserspektrums ist zumindest bei einigen Erkrankungen recht ausgeprägt, so

beim Gliedergürteltyp der Muskeldystrophie einschließlich dem Schultergürteltyp als Variante des Gliedergürteltyps, bei den sog. distalen Myopathien, bei der myotonischen Dystrophie und gelegentlich auch bei der facioscapulohumeralen Dystrophie, angedeutet auch bei der hypokaliämischen periodischen Paralyse. Es besteht kein Zweifel, daß eine solche Bimodalität des Faserspektrums auf eine neurogene Komponente bei der Entstehung dieser Krankheitsbilder hinweist; denn Fasern dieser Größe treten während der normalen fetalen Entwicklung vor dem Beginn der Innervation auf und sind auch bei verschiedenen Denervationsprozessen wie z.B. der progressiven spinalen Muskelatrophie anzutreffen.

Auch bei zweifelsfrei primär oder ausschließlich myopathischen Prozessen wie der DUCHENNESchen Muskeldystrophie, weniger ausgeprägt bei der BECKERSchen Dystrophie und der autosomal recessiven pseudohypertrophischen Muskeldystrophie, ließen sich Muskelfasern in diesem 2 - 8 μ m-Bereich nachweisen. Zumindest bei einem Teil dieser Muskelfasern dürfte es sich um regenerierte, noch nicht kollateral reinnervierte Muskelfasern handeln. Der einzelnen Faser ist jedoch lichtmikroskopisch nicht immer zweifelsfrei anzusehen, ob es sich um eine denervierte oder eine regenerierte, noch nicht wieder innervierte, oder um eine Faser handelt, die im Rahmen des "dystrophischen Prozesses" atrophisch geworden ist. Das offenkundige Vorkommen einer numerischen Atrophie bei den verschiedenen untersuchten Muskelerkrankungen ließ sich aus methodischen Gründen nicht eindeutig erfassen, wenn auch die beschriebenen qualitativen Veränderungen in vielen Fällen letzten Endes einen deutlichen Muskelfaserschwund anzeigen.

VIII. Literaturverzeichnis

- Adams, R. D.: The histopathology of human muscle disease.
Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. 38: 318 - 354 (1960)
- Adams, R. D., D. Denny - Brown und C. M. Pearson:
Diseases of muscle. A study in pathology
New York, Hoeber Medical Book (1965)
- Adams, R. D.: Pathological Reactions of the Skeletal
Muscle Fibre, in Walton, J. N.: Disorders of Voluntary
Muscle, IIrd Edition, Churchill Livingstone,
Edinburgh & London, 168 - 233 (1974)
- Appenzeller, O. und G. Ogin: Pathogenesis of muscular
dystrophies: Sympathetic neurovascular components.
Arch. Neurol. 32: 2 - 4 (1975)
- Banerji, A.P., P. P. Khopkar, D. H. Deshpande und A. D.
Desai: Study of creatine phosphokinase isoenzymes of serum
and cerebrospinal fluid in a patient with Duchenne muscu-
lar dystrophy. Clin. chim. Acta 43: 431 - 434 (1973)
- Becker, P. E. und F. Kiener: Eine neue x - chromosale
Muskeldystrophie. Arch. Psychiat. Nervenkr. 193: 427 - 448
(1955)
- Bell, C. D. und P. E. Conen: Histopathological changes in
Duchenne muscular dystrophy. J. of the Neurol. Sci. 7:
529 - 544 (1968)
- Bishop, A., B. Gallup, Y. Skeate und V. Dubowitz: Normal
and diseased human muscle in tissue culture, Morpholo-
gical studies. J. neurol. Sci. 13: 333 - 350 (1971)
- Bosmann, H. B., D. M. Gersten, R. C. Griggs, J. L. Howland,
M. S. Hudecki, S. Katyare und J. Mc Laughlin: Erythrocyte
surface membrane alterations, Findings in human and animal

- muscular dystrophies, Arch. Neurol. 33: 135 - 138 (1976)
- Bourne, G. H. und M. N. Golarz: Histochemical evidence for a possible primary biochemical lesion in muscular dystrophy. J. Histochem. Cytochem. 11: 286 - 288 (1963)
- Bourne, G. H. und M. N. Golarz: Human muscular dystrophy as an aberration of the connective tissue. Nature (London) 183: 1741 - 1743 (1959)
- Bradley, W. G., D. Gardner - Medwin und J. N. Walton: Recent advances in myology. Amsterdam: Excerpta Medica; New York: American Elsevier (1975)
- Brooke, M. H. und W. K. Engel: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types.
1. Adult male and female. Neurology, Minneap. 19: 221 - 233 (1969 a)
- Brooke, M. H. und W. K. Engel: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types.
2. Diseases of the upper and lower motor neurons. Neurology, Minneap. 19: 378 - 393 (1969 b)
- Brooke, M. H. und W. K. Engel: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types.
3. Myotonias, myasthenia gravis, hypokalemic periodic paralysis. Neurology, Minneap. 19: 469 - 477 (1969 c)
- Brooke, M. H. und W. K. Engel: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types.
4. Children's biopsies. Neurology, Minneap. 19: 591 - 605 (1969 d)
- Clement, D. H. und G. C. Godman: Glycogen disease resembling mongolism, cretinism and amyotonia congenita. J. of Pediatrics 36: 11 - 30 (1950)
- Farab, F., Pastur und Zehra, A. Razzak: Possible neurogenic

- factor in muscular dystrophy: its similarity to denervation atrophy. J. of Neur., Neurosurg. and Psychiat. 36: 399 - 410 (1973)
- Demos, J.: Mesure des temps de circulation chez 79 myopathies. Rev. Fr. Etud. Clin. Biol. 6: 876 - 887 (1961)
- Demos, J., F. Trautmann u. W. Schroeder: Anomalies de regulation de la micro - circulation musculaire chez les enfants atteints de dystrophie musculaire progressive par rapport a des enfants normaux du meme age. Rev. Fr. Etud. Clin. Biol. 13: 467 - 483 (1968)
- Demos, J., T. Place u. H. Chereau: Myopathy - a disorder of the microcirculation ? Excerpta med., Int. Congr. Ser. 199: 408 - 411 (1970)
- Desmedt, J. E. und S. Borenstein: Collateral innervation of muscle fibres by motor axons of dystrophic motor units. Nature 246: 500 - 501 (1973)
- Desmedt, J. E. und S. Borenstein: Regeneration in Duchenne Muscular Dystrophy. Arch. Neurol. 33: 642 - 650 (1976)
- Dubowitz, V.: Pathology of experimentally re - innervated skeletal muscle. J. of Neur., Neurosurg. and Psychiat. 30: 99 - 110 (1967)
- Dubowitz, V. und M. H. Brooke: Muscle biopsy, A modern approach, in: Major problems in neurology, ed. by Walton, J. N., Saunders, London (1973)
- Eins, S. und E. Wilhelms: Einfluß der Präparation auf die Ergebnisse stereologischer Analysen, in: Fortschritte der Quantitativen Bildanalyse, Imanco Symposium Frankfurt/M. 225 - 238 (1975)
- Engel, W. K. und E. C. Derrler: Drugs blocking the muscle damaging effects of 5 - HT and noradrenaline in aorta -

- ligatured rats. Nature 254: 151 - 152 (1975)
- Erb, W.: Dystrophia muscularis progressiva, klinische und pathologisch - anatomische Studien. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 1: 13 - 94 und 173 - 261 (1891)
- Erbslöh, F.: Muskelkrankheiten. in: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder, hrsg. von G. Bodechtel, Thieme, Stuttgart, 851 - 888 (1974)
- Estable - Puig, J. F., W. C. Bauer und J. M. Blumberg: Paraphenylenediamin staining of osmium - fixed plastic embedded tissue for light and phase microscopy. J. Neuropath. exp. Neurol. 24: 531 - 535 (1965)
- Farkas - Bargeton, E., M. F. Diebler, M. L. Arsenio - Nunes, F. Wehrle und B. Rosenberg: Etude De La Maturation Histo-chimique, Quantitative et Ultrastructurale Du Muscle Foetal Humain. J. of the Neurol. Sci. 31: 245 - 259 (1977)
- Fenichel, G. M.: The B fiber of human fetal skeletal muscle, A study of fiber diameter size. Neurology 13: 219 - 226 (1963)
- Fidzianska, A.: Electron Microscopic Study of the Development of Human Foetal Muscle, Motor End - Plate and Nerve. Acta Neuropath. (Berl.) 17: 234 - 247 (1971)
- Fidzianska, A.: Morphological Differences between the Atrophied Small Muscle Fibres in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Werdnig - Hoffmann Disease. Acta Neuropath. (Berl.) 34: 321 - 327 (1976)
- Fiehn, W., J. B. Peter, D. Seiler und E. Kuhn: Abnormalities of the sarcolemma in myopathies. In: Structure and function of normal and diseased muscle and peripheral nerve, hrsg. von Hausmanova - Petrusiewicz und H. Jedrzejowska, Warsaw, Poland, Polish Medical Publishers (1974)

- Furukawa, T. und J. B. Peter: Muscular dystrophy and other myopathies, Troponin activity of natural actomyosin from skeletal muscle. Arch. Neurol. 26: 385 - 390 (1972)
- Gilbert, R. K. und W. A. Hawk: The incidence of necrosis of muscle fibers in Duchenne type muscular dystrophy. American. J. Pathol. 43: 107 - 122 (1963)
- Grundmann, E. und R. Beckmann: Zur pathologischen Anatomie der Dystrophia musculorum progressiva Erb. Beitr. Pathol. Anat. 127: 335 - 350 (1962)
- Gutmann, E.: The Denervated Muscle, hrsg. von E. Gutmann, Verlag Publishing House of the Czechoslovak Academy of Science, Prague (1962)
- Harris, J. und P. Wilson: Denervation in murine dystrophy. Nature (Lond.) 229: 61 - 62 (1971)
- Hathaway, P. W., W. K. Engel und H. Zellweger: Experimental Myopathy after Microarterial Embolization Comparison with Childhood X - linked Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy. Arch. Neurol. 22: 365 - 378 (1970)
- Hudgson, P., G. W. Pearce und J. N. Walton: Preclinical muscular dystrophy: Histopathological changes observed on muscle biopsy. Brain 90: 565 - 576 (1967)
- Isaacs, E. R., W. G. Bradley und G. Henderson: Longitudinal fibre splitting in muscular dystrophy, A serial cinematographic study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 36: 813 - 819 (1973)
- Jayam, A. V., T. N. Raju, S. S. Pandya und A. D. Desai: Motor nerve conduction in Duchenne type of muscular dystrophy. Neurology (India) 18: 8 - 12 (1970)
- Jerusalem, F., A. G. Engel und M. R. Gomez: Duchenne dystrophy, II. Morphometric study of motor end - plate fine struc-

- ture. Brain 97: 123 - 130 (1974)
- Jerusalem, F.: Hypotheses and Recent Findings Concerning Aetiology and Pathogenesis of the Muscular Dystrophies. J. Neurol. 213: 155 - 162 (1976)
- Ketelsen, U. P.: The plasma membrane of human skeletal muscle cells in the pathological state, Freeze - etch studies. In: Recent advances in myology, hrsg. von W. G. Bradley, D. Gardner - Medwin u. J. N. Walton, Amsterdam: Excerpta Medica; New York: American Elsevier 446 - 454 (1975)
- Kozicka, A., J. Prot und R. Wasilewski: Mental retardation in patients with Duchenne progressive muscular dystrophy. J. Neurol. Sci. 14: 209 - 213 (1971)
- Kunze, D., G. Reichmann, E. Leuschner und H. Eckhardt: Erythrozytenlipide bei progressiver Muskeldystrophie. Clin. chim. Acta 43: 333 - 341 (1973)
- Kure, K. und S. Okinaka: Behandlung der Dystrophia musculorum progressiva durch kombinierte Injektionen von Adrenalin und Pilocarpin. Klin. Wochenschr. 9: 1168 - 1170 (1930)
- Lahoda, F.: Zum Stoffwechsel bei der Dystrophia musculorum progressiva Erb, Deutscher Neurologenkongress, Hamburg (Referat) September (1975) Zitiert in: Jerusalem, F.: Hypotheses and Recent Findings Concerning Aetiology and Pathogenesis of the Muscular Dystrophies. J. Neurol. 213: 155 - 162 (1976)
- Mancall, E., G. Aponte und R. Berry: Pompe's disease (diffuse glycogenosis with neuronal storage) J. of Neuropath. and Experiment. Neurology 24: 85 - 96 (1965)
- Matheson, D. W. und J. L. Howland: Erythrocyte deformation in human muscular dystrophy. Science 184: 165 - 166 (1974)
- Mc Comas, A. J. und K. Mrozek: Denervated muscle fibres in

- hereditary mouse dystrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30: 526 - 530 (1967)
- Mc Comas, A. J., R. E. Sica und S. J. Curie: Muscular dystrophy: evidence for a neural factor. Nature (Lond.) 226: 1263 - 1264 (1970)
- Mc Comas, A. J., R. E. Sica und M. J. Campbell: "Sick" motoneurons - A unifying concept of muscle disease. Lancet 1: 321 - 325 (1971 a)
- Mc Comas, A. J., R. E. Sica und S. J. Curie: An electrophysiological study of Duchenne dystrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 34: 461 - 468 (1971 b)
- Mc Comas, A. J., R. E. Sica und A. R. Upton: Multiple muscle analysis of motor units in muscular dystrophy. Arch. Neurol. 30: 249 - 251 (1974)
- Mendell, J. R., W. K. Engel und E. C. Derrler: Duchenne muscular dystrophy: functional ischemia reproduces its characteristic lesions. Science, N. Y. 172: 1143 - 1145 (1971)
- Mendell, J. R., W. K. Engel und E. C. Derrler: Increased plasma enzyme concentrations in rats with functional ischaemia of muscle provide a possible model of Duchenne muscular dystrophy. Nature (Lond.) 239: 522 - 524 (1972)
- Mokri, B. und A. G. Engel: Duchenne dystrophy: Electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber. Neurology (Minneap.) 25: 1111 - 1120 (1975)
- Mukoyama, M. und J. Sobul: Changes in the spinal roots in Duchenne muscular dystrophy and other neuromuscular disorders. In: Recent advances in myology, hrsg. von W. G. Bradley, D. Gardner - Medwin und J. N. Walton, Amsterdam: Excerpta Medica; New York: American Elsevier 144 - 147 (1975)

- Mumenthaler, M.: L'histopathologie des myopathies a propos de 139 observations personnelles. Paediatr. Fortbild. Prax. 18: 47 - 62 (1966)
- Norris, F. H.: Unstable membrane potential in human myotonic muscle. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 14: 197 - 201 (1962)
- Ochoa, J. und W. G. P. Mair: The ultrastructure of normal foetal muscle and foetal muscle from known dystrophic carriers. In: Proceedings of the 4th Symposium on Research in Muscular Dystrophy, Pitman, London 223 - 239 (1968)
- Panayiotopoulos, C. P. und S. Scarpalezos: Dystrophia myotonica - Peripheral nerve involvement and pathogenetic implications. J. neurol. Sci. 27: 1 - 16 (1976 a)
- Panayiotopoulos, C. P. und S. Scarpalezos: Muscular dystrophies and motoneuron diseases - A comparative electrophysiological study. Neurology (Minneap.) 26: 721 - 725 (1976 b)
- Panayiotopoulos, C. P. und S. Scarpalezos: Dystrophia Myotonica, A Model of Combined Neural and Myopathic Muscle Atrophy. J. neurol. Sci. 31: 261 - 268 (1977)
- Pearce, G. W. und J. N. Walton: Progressive muscular dystrophy: The histopathological changes in skeletal muscle obtained by biopsy. J. Pathol. Bacteriol. 83: 535 - 550 (1962)
- Pearson, C. M.: Histopathological features of muscle in the preclinical stages of muscular dystrophy. Brain 85: 109 - 120 (1962)
- Pongratz, D.: Differentialdiagnose der Erkrankungen der Skelettmuskulatur an Hand von Muskelbiopsien, Enzymhisto-

- chemische und histometrische Untersuchungen zur besonderen Vulnerabilität der Typ II Faser. In: Sammlung psychiatrischer und neurologischer Einzeldarstellungen, hrsg. von W. Scheid, H. H. Wieck und U. H. Peters, Thieme, Stuttgart (1976)
- Rick, W.: Klinische Chemie und Mikroskopie, 3. Auflage, Springer Verlag (1974)
- Roses, A. D. und S. H. Appel: Muscle membrane protein kinase in myotonic muscular dystrophy, *Nature* 250: 245 - 246 (1974)
- Roses, A. D., M. H. Herbstreith und S. H. Appel: Membrane protein kinase alteration in Duchenne muscular dystrophy. *Nature* 254: 350 - 351 (1975)
- Roses, A. D., M. J. Roses, S. E. Miller, K. L. Hüll und S. H. Appel: Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy. *New Engl. J. Med.* 294: 193 - 198 (1976)
- Rowland, L. P.: Pathogenesis of muscular dystrophies. *Arch. Neurol.* 33: 315 - 321 (1976)
- Samaha, F. J.: Tropomyosin and Troponin in normal and dystrophic human muscle. *Arch. Neurol.* 26: 547 - 550 (1972)
- Samaha, F. J.: Actomyosin alterations in Duchenne muscular dystrophy. *Arch. Neurol.* 28: 405 - 407 (1973)
- Sarnat, H. B. und S. W. Silbert: Maturational Arrest of Fetal Muscle in Neonatal Myotonic Dystrophy. *Arch. Neurol.* 33: 466 - 474 (1976)
- Seeger, M.: Minimale Muskelfasern bei spinalen und neuronalen Muskelatrophien. Inaug. Diss. Mainz (1979)
- Selye, H.: A muscular dystrophy induced by cold following restriction of the arterial blood supply. *Experientia* (Basel) 21: 610 - 611 (1965)

- Schmalbruch, H.: Contracture knots in normal and diseased muscle fibres. Brain 96: 637 - 640 (1973)
- Schmalbruch, H.: Segmental Fibre Breakdown and Defects of the Plasmalemma in Diseased Human Muscles. Acta Neuropath. 33: 129 - 141 (1975)
- Schröder, J. M. und R. D. Adams: Ultrastructural morphology of the muscle fiber in myotonic dystrophy. Acta Neuropath. 10: 218 - 241 (1968)
- Schröder, J. M. und P. E. Becker: Anomalien des T - Systems und des sarkoplasmatischen Retikulums bei der Myotonie, Paramyotonie und Adynamie. Virchow's Arch. Abt. A Path. Anat. 357: 319 - 344 (1972)
- Shaafi, R. J., S. B. Rodan, R. L. Wintz et al.: Abnormalities in membrane microviscosity and ion transport in genetic muscular dystrophy. Nature 254: 525 - 526 (1975)
- Stonnington, H. H. und A. G. Engel: Normal and denervated muscle, A morphometric study of fine structure. Neurology (Minneap.) 23: 714 - 724 (1973)
- Takagi, A., D. L. Schotland und L. P. Rowland: Sarcoplasmic reticulum in Duchenne muscular dystrophy. Arch. Neurol. 28: 380 - 384 (1973)
- Walton, J. N.: Vorwort zu Dubowitz, V. und M. H. Brooke: Muscle biopsy; A modern approach. In: Major problems in neurology, hrsg. von Walton, J. N., Saunders, London (1973)
- Walton, J. N. und R. D. Adams: The response of the normal, the denervated and the dystrophic muscle - cell to injury. J. Pathol. Bacteriol. 72: 273 - 298 (1956)
- Walton, J. N. und D. Gardner - Medwin: The clinical Examination of the Voluntary Muscles. In: Disorders of Voluntary

Muscle, hreg. von J. N. Walton, 3rd Edition 1073 - 1107
(1974)

Zellweger, H. und E. Niedermeyer: Central nervous system
manifestation in childhood muscular dystrophy (DMD),
I. Psychometric and electroencephalographic findings.
Ann. Paediat. (Basel) 205: 25 - 42 (1965)

Zierler, K.: Muscle membrane as a dynamic structure and its
permeability to aldolase. Ann. NY Acad. Sci. 75: 227 -
234 (1958)

IX. Danksagung

Herrn Professor Dr. med. J. M. Schröder, Leiter der Abteilung für Neuropathologie, Pathologisch - Anatomisches Institut am Klinikum der Johannes Gutenberg - Universität Mainz, bin ich zu großem Dank verpflichtet, da er mir das Thema überließ, die Präparate zur Verfügung stellte und die Fälle auswählte.

Herrn Mirault danke ich für die Durchführung der Fotoarbeiten.

X. Lebenslauf

Am 19. 09. 1953 wurde ich, Heinz Robert Franz Ulrich als Sohn des Kaufmanns Anton Ulrich und seiner Ehefrau Hilde Ulrich, geb. Berres, in Aschaffenburg geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Eichenbühl absolvierte ich meine Gymnasialzeit am Johannes Butzbach Gymnasium in Miltenberg.

Im Frühjahr 1972 legte ich an dieser Schule meine Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1972/73 studierte ich in Würzburg Biologie. Ab Sommersemester 1973 studierte ich an der Johannes Gutenberg Universität in Mainz Medizin, im Frühjahr 1975 legte ich dort die Ärztliche Vorprüfung ab, den 1. Teil der Ärztlichen Prüfung im Frühjahr 1976, den 2. Teil im Frühjahr 1978 ebenfalls in Mainz.

Mein Praktisches Jahr leistete ich am akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Mainz in Kaiserslautern, dort legte ich auch im Frühjahr 1979 den 3. Teil der Ärztlichen Prüfung ab.

Zur Zeit bin ich im Rahmen meines Grundwehrdienstes als Stabsarzt bei der Bundeswehr tätig.

Druck: Reinartz

Copier- und Offset-Center

Gaustraße 16, Telefon 061 31/9 3870 + Kirschgarten 3, Telefon 061 31/9 6202
6500 Mainz

